

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bleomycin Accord 15000 IU prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 15000 IU bleomycinu (jako bleomycin-sulfát).

Pomocné látky se známým účinkem:
Jedna injekční lahvička obsahuje < 1 mmol sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý až slabě nažloutlý lyofilizovaný prášek.

pH: mezi 4,5 a 6,0
Osmolarita: 260 až 340 mosm/l

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bleomycin je určen k léčbě:

- spinocelulárního karcinomu (SCC) hlavy a krku, zevních genitálií a děložního čípku,
- Hodgkinova lymfomu,
- non-Hodgkinova lymfomu střední a vysoké malignity u dospělých,
- maligních tumorů varlat (seminomu a non-seminomu),
- intrapleurální léčbě maligního pleurálního výpotku.

Bleomycin se může podávat jako monoterapie, ale obvykle se podává v kombinaci s jinými cytostatickými léčivými přípravky a/nebo radioterapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Upozornění: Dávkování pro všechny terapeutické indikace je udáno v mezinárodních jednotkách (IU), nikoli v mg. V protokolech některých nemocnic mohou být uvedeny „mg“ namísto jednotek (U nebo IU). Tyto hodnoty znamenají účinnost na 1 mg a nikoli množství suché substance v mg, což jsou odlišné hodnoty.

Doporučujeme ignorovat dávkování v mg a ve skutečnosti používat dávkování v mezinárodních jednotkách (IU), tak jak je pro příslušné terapeutické indikace popsáno v tomto souhrnu údajů o přípravku. Vezměte prosím na vědomí, že 1 mg suché substance odpovídá nejméně 1500 IU (viz také bod 2). Nicméně důrazně doporučujeme **nepoužívat** tento převodní poměr, protože by mohl vést k

předávkování kvůli rozdílu mezi aktivitou vztaženou na mg a množstvím suché látky v mg. Proto má být tento přípravek předepisován výhradně v mezinárodních jednotkách (IU).

Bleomycin má být podáván pouze pod přísným dohledem lékaře specializovaného na podávání onkolytických léčivých přípravků, nejlépe v nemocnici, která má zkušenosti s tímto druhem léčby.

Bleomycin může být podán intravenózně, intramuskulárně, intraarteriálně, subkutánně nebo intrapleurálně. V některých případech může být indikována lokální injekce přímo do tumoru.

Dávkování

Dospělí

1) *Spinocelulární karcinom*

Intramuskulární nebo intravenózní injekce 10-15x10³ IU/m² povrchu těla (BSA), jednou nebo dvakrát týdně v intervalu 3-4 týdnů až do celkové kumulativní dávky 360 x 10³ IU.

Intravenózní infuze 10-15x10³ IU/m²/den po dobu 6-24 hodin, 4 až 7 po sobě následujících dní, v intervalech 3-4 týdnů.

2) *Hodgkinova choroba a non-Hodgkinův lymfom*

Při samostatném použití, intramuskulární nebo intravenózní injekce 5-15x10³ IU/m² BSA, jednou nebo dvakrát týdně, a to až do kumulativní dávky 225x10³ IU. Vzhledem k možnosti anafylaktoidních reakcí, je třeba u pacientů s lymfomem léčba nižšími dávkami (například 2x10³ IU) pro první dvě aplikace. V případě, že se nevyskytnou žádné akutní reakce po 4 hodinách pozorování, může být pokračováno v obvyklém dávkování.

3) *Maligní tumory varlat*

Intramuskulární nebo intravenózní injekce 10-15x10³ IU/m² BSA, jednou nebo dvakrát týdně, v intervalech 3-4 týdnů až do celkové dávky 400x10³ IU.

Intravenózní infuzi dávky 10-15x10³ IU/m² BSA/den se podávají po dobu 6-24 hodin, 5-6 po sobě jdoucích dnů, v intervalech 3-4 týdnů.

4) *Maligní pleurální výpotky*

60x10³ IU na 100 ml fyziologického roztoku chloridu sodného intrapleurálně, v jedné dávce, která může být opakována po 2-4 týdnech, v závislosti na odpovědi. Vzhledem k tomu, že je absorbováno přibližně 45 % bleomycinu, má to být bráno v úvahu při celkové kumulativní dávce (tělesný povrch, funkce ledvin a funkce plic).

Vývoj stomatitidy je nejužitečnější vodítko pro stanovení individuální snášenlivosti s ohledem na maximální dávku. Celková kumulativní dávka 400x10³ IU (což odpovídá 225x10³ IU/m² BSA) nemá být překročena u pacientů mladších 60 let, kvůli zvýšenému riziku plicní toxicity ve všech indikacích. U pacientů s lymfomem, celková dávka nemá být větší než 225x10³ IU.

V případě Hodgkinovy nemoci a nádorů varlat, je dosaženo zlepšení velmi rychle a může být pozorováno v průběhu dvou týdnů. Pokud v této době není pozorováno zlepšení, je zlepšení nepravděpodobné. Spinocelulární karcinomy reagují pomaleji. V některých případech to může trvat až tři týdny předtím, než je zaznamenáno zlepšení.

Starší pacienti (ve věku od 60 let)

Celková dávka bleomycinu u starších pacientů má být snížena podle následující tabulky:

Věk v letech	Celková dávka	Dávka za týden
80 a více	100x 10 ³ IU	15x10 ³ IU

70-79	150-200x10 ³ IU	30x10 ³ IU
60-69	200-300x10 ³ IU	30-60x10 ³ IU
pod 60	400x10 ³ IU	30-60x10 ³ IU

Pediatrická populace

Není dostatek zkušeností v souvislosti s podáním bleomycinu u pediatrických pacientů. Dokud nejsou další informace k dispozici, má být bleomycin podáván u dětí pouze ve výjimečných případech a ve speciálních zařízeních. Jestliže je podání indikováno jako součást kombinované léčby, dávka se obvykle vypočítává na základě plochy povrchu těla a je upravena tak, aby splňovala individuální požadavky každého pacienta. Současné specializované protokoly a pokyny pro příslušné léčebné režimy mají být konzultovány.

Porucha funkce ledvin

V případě selhání ledvin, zejména je-li clearance kreatininu <35 ml/min, je eliminace bleomycinu zpožděna. Neexistují žádné zvláštní pokyny pro úpravu dávkování u těchto pacientů, ale doporučuje se, aby pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 10-50 ml/min) dostali 75 % obvyklé dávky podané v obvyklých dávkovacích intervalech a pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR nižší než 10 ml/min), mají dostávat 50 % obvyklé dávky při normálním dávkovacím intervalu. Žádná úprava dávky není potřeba při dávkování u pacientů s GFR větší než 50 ml/min.

Kombinovaná terapie

Dávka může vyžadovat úpravu, pokud je bleomycin použit v kombinované terapii. Dávka bleomycinu má být snížena v kombinaci s radioterapií, protože riziko poškození sliznice se zvyšuje. Rovněž může být nutná úprava dávky, pokud je bleomycin používán v kombinované chemoterapii. Podrobnosti týkající se použitých léčebných režimů pro určité indikace lze nalézt v současné literatuře.

Způsob podání a příprava injekčního roztoku:

Způsob podání a příprava injekčního/infuzního roztoku (viz také bod 6.6).

Pozn.: celý obsah injekční lahvičky (15 000 IU), se rekonstruuje v odpovídajícím množství rozpouštědla pro přípravu roztoku. Množství jednotek potřebných pro léčbu se potom vyjme z tohoto roztoku.

Intramuskulární injekce

Obsah lahvičky se rekonstruuje v 1-5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného. Vzhledem k tomu, že opakované i.m. injekce na stejném místě mohou způsobit lokální diskomfort, je doporučeno měnit místo vpichu pravidelně. V případě nadměrného lokálního diskomfortu, může být do injekčního roztoku přidáno lokální anestetikum, např. 1,5-2 ml 1% lidokain-hydrochloridu.

Intravenózní injekce

Obsah lahvičky se rekonstruuje v 5-10 ml fyziologického roztoku chloridu sodného a injikuje pomalu po dobu 5-10 minut. Je třeba se vyhnout rychlé bolus injekci, protože ty vedou k velmi vysokým plazmatickým koncentracím uvnitř plic, čímž se zvyšuje riziko poškození plic.

Intravenózní infuze

Obsah lahvičky se rekonstruuje v 200-1000 ml fyziologického roztoku chloridu sodného.

Intraarteriální injekce

Obsah lahvičky se rekonstruuje v nejméně 5 ml fyziologického roztoku a aplikuje po dobu 5-10 minut.

Intraarteriální infuze

Bleomycin rekonstruuje v 200-1000 ml fyziologického roztoku chloridu sodného. Infuze může být podávána po dobu několika hodin až několika dnů. Heparin může být přidán k prevenci trombózy v místě injekce, a to zejména v případě, že je infuze podávána po delší dobu. Injekce nebo infuze do arterie

zásobující nádor má tendenci vykazovat vyšší účinnost než jiné systémové způsoby podávání. Toxické účinky jsou stejné jako u intravenózní injekce nebo infuze.

Subkutánní injekce

Obsah lahvičky se rekonstituuje v maximálně 5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného. Absorpce po podání subkutánní injekce je zpožděna a může připomínat pomalou i.v. infuzi. Tato forma podání se používá zřídka. Je třeba dbát, aby se zabránilo intradermální injekci.

Intratumorální injekce

Bleomycin se rekonstituuje ve fyziologickém roztoku chloridu sodného tak, aby vznikl roztok o koncentraci $1-3 \times 10^3$ IU/ml. Tento roztok se potom vstříkává do nádoru a okolní tkáně.

Intrapleurální instilace

Po drenáži pleurální dutiny se bleomycin, rekonstituovaný ve 100 ml fyziologického roztoku chloridu sodného, instiluje kanylou nebo katétre. Kanyla nebo katetr se pak odstraní. Aby se zajistilo rovnoměrné rozdělení bleomycinu v dutině, má být změněna poloha pacienta každých 5 minut po dobu 20 minut. Přibližně se absorbuje 45 % bleomycinu; to musí být považováno za celkovou dávku (povrch těla, funkce ledvin, funkce plic).

Perivaskulární podání bleomycinu obvykle nevyžaduje žádná zvláštní opatření. V případě pochybností (vysoce koncentrovaného roztoku, sklerotické tkáně, atd.) je možné provádět perfuzi s fyziologickým roztokem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Ataxie-telangiektázie
- Plicní infekce, závažné snížení funkce plic nebo poškození plic způsobené bleomycinem v anamnéze
- Kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti dostávající chemoterapii bleomycinem musí být pečlivě sledováni zkušenými onkology.

Velmi přísné posouzení rizika/přínosu má být provedeno po transplantaci plic nebo mediastinální radioterapii. Bleomycin má být používán pouze se zvýšenou opatrností a sníženou dávkou v případě poruchy funkce ledvin. Vzhledem k možným mutagenním účinkům bleomycinu na mužské a ženské zárodečné buňky, musí být zajištěna spolehlivá antikoncepce během léčby a po dobu až 6 měsíců u žen ve fertilním věku a 3 měsíců u mužů po ukončení léčby.

Akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom byly hlášeny u pacientů, kteří byli současně léčeni bleomycinem a jinými cytostatickými látkami.

Plicní reakce

U pacientů léčených bleomycinem je nutno provádět pravidelnou kontrolu funkce plic během léčby bleomycinem.

Plicní reakce jsou nejzávažnější nežádoucí účinky, vyskytující se u zhruba 10 % pacientů v průběhu nebo po skončení léčby. Nejběžnější forma je intersticiální pneumonie. Není-li tato podmínka skutečnost rozpoznána a vhodně léčena, může se rozvinout do plicní fibrózy. Přibližně 1% léčených pacientů zemřelo na následky plicní fibrózy.

Pacienti podstupující léčbu bleomycinem mají mít rentgenová vyšetření jednou týdně. Ta mají být i nadále prováděna až po dobu 4 týdnů po ukončení léčby a pacienti mají být pod klinickou kontrolou po

dobu asi 2 měsíců. Pokud se provádí současně i radiační terapie v oblasti hrudníku, studie nebo rentgenová vyšetření hrudníku mají být provedeny častěji.

Funkční plicní testy se 100% kyslíkem nemají být prováděny u pacientů, kteří byli léčeni bleomycinem. Plicní testy používající méně než 21% kyslík jsou doporučeny jako alternativa. Mohou být plánovány měsíční analýzy plicní difuzní kapacity pro oxid uhelnatý. Vyšetření funkce plic, zejména měření difuze oxidu uhelnatého a vitální kapacity, funguje často jako včasná diagnóza toxicity plic.

Plicní toxicita souvisí jak s dávkou, tak s věkem, a vyskytovala se častěji u osob ve věku nad 70 let a u pacientů, kteří obdrželi celkovou dávku více než 400 jednotek. Významně zvýší ozáření hrudníku a hyperoxií při chirurgické anestezii. a.

Plicní toxicita byla také pozorována příležitostně u mladých pacientů, kteří dostávali nízké dávky.

Cévní změny se vyskytují v plicích, což vede k částečné destrukci pružnosti cévní stěny. Nejčasnějším symptomem plicního poškození způsobeného bleomycinem dyspnoe. Prvotními symptomy jsou chropy. Pokud jsou pozorovány plicní změny, má být léčba bleomycinem přerušena, dokud se nezjistí, že je to způsobené bleomycinem. Pacienti mají být léčeni širokospektrými antibiotiky a kortikosteroidy.

V případě dušnosti, kašle, bazální krepitace nebo plicní infiltrace, pokud nelze jednoznačně připsat novotvaru nebo současnému plicnímu onemocnění, je nutné podání bleomycinu okamžitě přerušit a pacient má být léčen kortikosteroidy a širokospektrými antibiotiky. Vysoké koncentrace kyslíku mají být používány s opatrností. V případě poškození plic v důsledku bleomycinu, nemá být bleomycin již nikdy podáván (viz bod 4.3).

I když se zdá, že plicní toxicita bleomycinu souvisí s dávkou při překročení 400 jednotek (odpovídá cca 225 jednotek/m² BSA), může být pozorována při nižších dávkách, a to zejména u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů s již existujícím plicním onemocněním, u pacientů s anamnézou nebo souběžně podstupujícími radioterapii hrudníku a u pacientů vyžadujících podávání kyslíku. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni a na základě klinického pozorování pacienta má být dávka bleomycinu snížena nebo má být prodloužen interval mezi dávkami. Bleomycin má být používán s extrémní opatrností u pacientů s karcinomem plic, protože tyto pacienti vykazují zvýšený výskyt plicní toxicity.

Jelikož jsou 2/3 podané dávky bleomycinu vylučovány močí v nezměněné formě, má funkce ledvin významný vliv na rychlost vylučování. Koncentrace v plazmě je zvýšena, pokud jsou obvyklé dávky podávány pacientům s poruchou funkce ledvin.

Jiné klinické stavy vyžadující opatrnost zahrnují pacienty s těžkým srdečním onemocněním nebo poruchou funkce jater, kdy může být zvýšena toxicita, a která se může objevit u pacientů s varicelou jako fatální systematická dysfunkce.

Idiosynkratické reakce/hypersenzitivita

Idiosynkratické reakce, klinicky podobná anafylaxi, byly hlášeny přibližně u 1 % pacientů s lymfomem léčených bleomycinem. Reakce se může objevit okamžitě nebo s několikahodinovým zpožděním a většinou se objevuje po první nebo druhé dávce. Zahrnuje hypotenzi, zmatenost, horečku, zimnici, dušnost a stridor. Léčba je symptomatická a zahrnuje expanzní objem, vazopresory, antihistaminika a kortikosteroidy.

Vzhledem k možnosti anafylaktické reakce (u 1 % pacientů s lymfomem, podle literatury), pacienti mají nejprve dostat testovací dávku 1-2 jednotky. Neobjeví-li se akutní reakce, může být podána plná dávka.

Různé

Byly zaznamenány případy vaskulární toxicity po podání bleomycinu, zejména v kombinaci s jinými cytostatickými látkami. Tyto události jsou klinicky heterogenní a zahrnují infarkt myokardu,

cerebrovaskulární poškození, trombotickou mikroangiopatií, např. hemolyticko-uremický syndrom a cerebrální arteritidu.

U dospělých a dospívajících, kteří jsou v produktivním věku, je třeba zvážit účinky na fertilitu.

Stejně jako jiné cytotoxické léčivé látky, bleomycin může vyvolat syndrom nádorového rozpadu u pacientů s rychle rostoucími nádory. Podpůrnou léčbu a farmakologické opatření by mohlo zabránit nebo zmírnit takové komplikace.

Pacienti s hodnotami clearance kreatininu méně než 50 ml/min mají být léčeni s opatrností a jejich renální funkce mají být pečlivě monitorovány během podávání bleomycinu. U těchto pacientů může být zapotřebí podat nižší dávky bleomycinu, než u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2).

Intravenózní podání

Může objevit se vaskulární bolest, a proto je třeba věnovat patřičnou pozornost koncentraci vpichu a rychlosti podávání. Podávejte intravenózně tak pomalu, jak je to možné.

Intramuskulární podání

Vyhnete se opakované injekci do stejného místa a inervovaných míst, a to zejména v případě podávání dětským pacientům. V případě, že při vpichu injekční jehlou je vyvolána intenzivní bolest nebo pokud krev proudí zpět do injekční stříkačky, okamžitě jehlu vytáhněte a aplikujte na jiném místě.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, t.j. v podstatě " bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinovaná chemoterapie

V případě, že se bleomycin používá jako součást kombinované chemoterapie, má být jeho toxicita brána v úvahu při výběru a dávkování jiných látek s podobným spektrem toxicity.

Zvýšené riziko plicní toxicity bylo hlášeno při současném podávání jiných látek s plicní toxicitou, např. BCNU, mitomycin, cyklofosfamid, methotrexát a gemcitabin. Plicní toxicita bleomycinu je potencována kombinovanou léčbou cisplatinou. Je třeba zvláštní pozornost u této kombinace. Údaje z literatury naznačují, že cisplatinu má být podávána pouze po bleomycinu.

U pacientů s karcinomem varlat léčených kombinací bleomycinu a vinka alkaloidů byl popsán syndrom připomínající Raynaudův fenomén: akrální ischemie, která může vést k nekróze (prstů rukou, prstů nohou, špičky nosu).

U pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu s cisplatinou, vinblastinem a bleomycinem, byla pozorována pozitivní korelace mezi GFR a funkcí plic. Bleomycin proto má být podáván s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. V jiné studii bylo zjištěno, že zvýšení dávky cisplatinu byly spojeny s poklesem clearance kreatininu, a tím i eliminací bleomycinu.

Radiační terapie

Předchozí nebo stávající radioterapie v oblasti hrudníku je důležitým faktorem, který může zvýšit frekvenci výskytu a závažnost plicní toxicity.

Předchozí nebo souběžná radioterapie hlavy nebo krku jsou faktory zvyšující výskyt stomatitidy a angulární stomatitidy se může zhoršit. To může způsobit faryngolaryngeální mukozitida, což nezřídka vede k chrapotu.

Koncentrace kyslíku

Vzhledem k potenciálu bleomycinu k senzitivě plicní tkáně se plicní toxicita zvyšuje, pokud je bleomycin podáván během chirurgických výkonů spolu se zvýšeným přísunem kyslíku. Inspirační koncentrace O₂ proto má být snížena během operace a po operaci.

Faktor stimulující kolonie granulocytů (GCSF)

Zvýšení počtu neutrofilních granulocytů a stimulace schopnosti generovat volné kyslíkové radikály po podání GCSF může zvýšit poškození plic.

Digoxin

Byly hlášeny případy sníženého účinku digoxinu jako důsledek snížené perorální biologické dostupnosti při současném podání s bleomycinem.

Fenytoin a fosfofenytoin

Byly hlášeny případy snížených hladin fenytoinu při současném podání s bleomycinem. Existuje riziko exacerbace křečí vyplývající ze sníženého vstřebávání fenytoinu ze zažívacího traktu vlivem cytotoxického léčivého přípravku nebo riziko zvýšené toxicity nebo ztráty účinnosti cytotoxického léčivého přípravku v důsledku zvýšeného jaterního metabolismu vyvolaného fenytoinem.

Současné podávání se nedoporučuje.

Klozapin

Je lepší se vyhnout současnému užívání bleomycinu s klozapinu vzhledem ke zvýšenému riziku agranulocytózy.

Antibiotika

Bakteriostatická účinnost gentamicinu, amikacinu a tikarcilinu může být snížena.

Cyklosporin, takrolimus

Existuje riziko nadměrné imunosuprese s rizikem lymfoproliferace.

Živé vakcíny

Očkování živými vakcínami může vést k závažným nebo život ohrožujícím infekcím u pacientů, jejichž imunitní systém je oslaben chemoterapií, včetně bleomycinu. Očkování živou očkovací látkou je třeba se vyhnout u pacientů léčených bleomycinem. Použijte inaktivované vakcíny, pokud existují (poliomyelitida). Vakcinace proti žluté zimnici způsobilo závažné a fatální infekce, pokud byla vakcína podána současně s imunosupresivními chemoterapeutiky. Toto riziko se zvyšuje u pacientů s imunosupresí v důsledku jejich primárního onemocnění. Tato kombinace nesmí být podávána.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu bleomycinu (viz bod 5.3) mají ženy ve fertilním věku během léčby bleomycinem a po dobu 6 měsíců po ukončení léčby používat účinná antikoncepční opatření.

Muži mají používat účinná antikoncepční opatření a nesmí počít dítě během léčby bleomycinem a po dobu 3 měsíců po ukončení léčby.

Těhotenství

Údaje o podávání bleomycinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podle výsledků studií na zvířatech a farmakologické účinnosti přípravku existuje možné riziko abnormalit u embrya a plodu. Bleomycin projde placentou.

Proto nemá být bleomycin během těhotenství podáván, ledaže klinický stav ženy vyžaduje léčbu bleomycinem, především během prvního trimestru.

Pokud dojde k otěhotnění během léčby, je nutné pacientku informovat o rizicích pro nenarozené dítě a pečlivě ji sledovat. Je třeba zvážit i genetické poradenství.

Kojení

Není známo, zda se bleomycin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Podávání přípravku Bleomycin Accord je během kojení kontraindikováno vzhledem k možnému velmi škodlivému účinku na dítě.

Fertilita

Bleomycin může způsobit ireverzibilní infertilitu. U pacientů i pacientek ve fertilním věku, kteří plánují mít dítě, se před zahájením léčby bleomycinem doporučuje vyhledat poradenství ohledně uchování spermatu a/nebo individuální genetické poradenství.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí účinky, jako např. nauzea, zvracení a únava, mohou mít nepřímý vliv na schopnost řídit a/nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

A. Souhrn bezpečnostního profilu

Jako u většiny cytotoxických látek, bleomycin může způsobit okamžité a opožděné toxické účinky. Horečka v den injekce je nejdřívější reakce. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u 1613 pacientů, kteří dostávali bleomycin byly plicní projevy, jako je intersticiální pneumonie nebo plicní fibróza (10,2 %), skleróza kůže, pigmentace (40,6 %), horečka a třesavka (39,8 %), alopecie (29,5 %), anorexie a úbytek tělesné hmotnosti (28,7 %), malátnost (16,0 %), nauzea a zvracení (14,6 %), stomatitida (13,3 %), a změny u nehtů (11,2 %). Příležitostně byly pozorovány bolesti v místě vpichu a v oblasti nádoru. K dalším ojedinělým nežádoucím účinkům patří hypotenze a lokální tromboflebitida po podání intravenózní injekce. Objevily se i zprávy o Raynaudova fenoménu, a to jak při použití bleomycinu jako monoterapie, tak i v kombinované léčbě.

B. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky se mohou objevit v průběhu léčby bleomycinem:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	velmi vzácné ($< 1/10000$)	není známo
Infekce a infestace						Sepse
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Bolest vyvolaná nádorem			
Poruchy krve a lymfatického systému			Myelosuprese, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hemoragie	Febrilní neutropenie		Pancytopenie, anemie

Poruchy imunitního systému		Anafylaktická reakce, hypersenzitivita, idiosynkratická reakce po podání léku				
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Závrať, zmatenost			
Srdeční poruchy				Infarkt myokardu, perikarditida, bolest na hrudi		
Cévní poruchy			Hypotenze	Cévní mozková příhoda, trombotická mikroangiopatie, hemolytický uremický syndrom, mozková arteritida, Raynaudův fenomén, arteriální trombóza, hluboká žilní trombóza		Periferní ischemie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Intersticiální pneumonie, plicní fibróza, dyspnoe	syndrom akutní respirační tísně (ARDS), selhání plic, plicní embolie				
Gastrointestinální poruchy	Snížená chuť k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, nauzea, zvracení, mukozitida, stomatitida		Angulární chelitida, průjem			
Poruchy jater a žlučových cest				Poruchy jater		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Erytém, pruritus, strie, puchýře, hyperpigmentace, bolestivost a otoky konečků prstů, hyperkeratóza, alopecie	Exantém, urtikarie, zarudnutí kůže, indurace, edémy, Dermatitida připomínající stopy po bičování (flagelace)	Deformace a zbarvení nehtů, vytvoření infiltrátů na tlakových bodech	Sklerodermie		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Bolest svalů a kloubů			
Poruchy ledvin a močových cest			Oligurie, dysurie, polyurie, retence moči			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Horečka, zimnice, malátnost	Nádorová bolest, flebitida, hypertrofie žilní stěny a zúžení žilního přístupu (při podání i.v.), indurace (po i.m. nebo lokálním podání)			

C. Popis vybraných nežádoucích účinků

Horečka a zimnice se může vyvinout se zpožděním 45 hodin nebo více po podání tohoto léku. Vzhledem k tomu, že existuje vztah mezi dávkou a horečkou v daném čase, v případě, že horečka je těžká, mají být přijata vhodná opatření, jako je podávání snížené dávky v kratších intervalech, nebo antihistaminických léků a antipyretik před a/nebo po podání tohoto léku.

Objeví-li se kožní nežádoucí účinky u pacientů s AIDS, léčba má být přerušena a obnovena. Kůže a sliznice jsou nejčastější nežádoucí účinky a jsou pozorovány až u 50 % léčených pacientů. Patří mezi ně indurace, otok, zarudnutí, svědění, vyrážky, strie, vředy, puchýře, hyperpigmentace, citlivost, otoky konečků prstů, hyperkeratóza, změny u nehtů, tvoření bul v tlakových bodech, jako jsou lokty, vypadávání vlasů a stomatitida.

Slizniční vředy se zdají být zhoršeny kombinací bleomycinu s radioterapií nebo jinými léky toxickými pro sliznici. Toxické účinky na kůži dochází v relativně pozdním stádiu a jsou v korelaci s celkovou dávkou; obvykle se objevuje v druhém a třetím týdnu po podání 150 až 200 jednotek bleomycinu.

Mohou se objevit gastrointestinální nežádoucí účinky, jako jsou nauzea a zvracení, ale jsou častěji pozorovány u režimů s vysokou dávkou. Antiemetika mohou být užitečná. Ztráta chuti k jídlu a úbytek tělesné hmotnosti jsou časté a mohou přetrvávat po dlouhou dobu po ukončení léčby.

Kostní dřev

Bleomycin se nezdá mít žádné významné myelosupresivní účinky. Trombocytopenie vyskytující se v souvislosti s léčbou bleomycinem nebyla přičítána snížení produkce trombocytů, ale spíše ke zvýšené destrukci trombocytů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Neexistuje žádné specifické antidotum. Je prakticky nemožné odstranit bleomycin z těla dialýzou. Akutní reakce při předávkování se projevuje výskytem hypotenze, horečky, tachykardie a generalizovaného šoku. Léčba je pouze symptomatická. V případě respiračních komplikací má být pacient léčen kortikosteroidy a širokospektrými antibiotiky. Obvykle plicní reakce na předávkování (fibróza), není reverzibilní, pokud není diagnostikována v rané fázi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, cytotoxická antibiotika a příbuzné látky, jiná cytotoxická antibiotika, ATC kód: L01DC01

Bleomycin je směsí základních, ve vodě rozpustných glykopeptidových antibiotik s cytotoxickou aktivitou. Účinek bleomycinu spočívá v interakci s jednořetězcovou a dvouřetězcovou DNA, vedoucí k jednořetězcovým a dvouřetězcovým zlomům, což inhibuje buněčné dělení, růst a syntézu DNA. V menší míře bleomycin také ovlivňuje syntézu RNA a proteinů.

Nejdůležitějším faktorem tkáňové selektivity bleomycinu je rozdíl v intercelulární inaktivitě. Dlaždicové buňky se svou omezenou schopností hydrolyzovat bleomycin vykazují vysokou senzitivitu na bleomycin. V senzitivních tkáních, a to zdravých i nádorových, jsou časté chromozomální aberace jako fragmentace, chromatidové zlomy a translokace. Diferencovanější nádory obvykle reagují lépe než nádory anaplastické.

Bleomycin může být pyrogenní. Způsobuje malou nebo žádnou toxicitu kostní dřeni bez imunosuprese. Bleomycin lze použít samostatně, nebo v kombinaci s radioterapií nebo jinými cytotoxickými látkami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bleomycin se absorbuje ve velmi omezené míře perorálně. Po intravenózní bolusové injekci 15×10^3 IU/m² BSA, vrcholové plazmatické koncentrace 1-10 IU je dosaženo po přibližně 10 minutách. Po podání i.m. injekce 15×10^3 IU, maximální plazmatické koncentrace 1 IU je dosaženo po 30 minutách. Kontinuální infuze 30×10^3 IU bleomycinu po 4-5 dnech má za následek plazmatické koncentrace v ustáleném stavu 1-3 IU/ml.

Po intrapleurálním nebo intraperitoneálním podání je bleomycin systémově absorbován. V návaznosti na intrapleurální podání se přibližně 45% dávky vstřebává do krevního oběhu.

Distribuce

Bleomycin se rychle distribuuje do tkáně, s nejvyššími koncentracemi se hromadí v kůži, plicích, peritoneu a lymfatických uzlinách. Nízké koncentrace se nacházejí v kostní dřeni. Bleomycin není detekovatelný v mozkomíšním moku po intravenózní injekci. Bleomycin prochází placentární bariérou. Zdanlivý distribuční objem (V_d)_B se považuje za cca $0,27 \pm 0,09$ l/kg. Bleomycin se váže pouze na plazmatické proteiny v omezené míře.

Biotransformace

Bleomycin je inaktivován hydrolázami, které byly zjištěny v plazmě, játrech, slezině, střevech a kostní dřeni. Naproti tomu enzymatická aktivita hydroláz je nízká v kůži a plicích.

Eliminace

Eliminační poločas ($T_{1/2\beta}$) je cca 3 hodiny po intravenózním podání bolusové injekce. Objevují se dvě fáze eliminace, krátká počáteční fáze ($t_{1/2\alpha}$, 24 min.) následující delší terminální fází ($t_{1/2\beta}$, 2-4 hodiny). Po kontinuální i.v. infuzi se může eliminační poločas zvýšit až na 9 hodin. Systémová plazmatická clearance (Cl_s) je přibližně 1,1 ml/min/kg tělesné hmotnosti. Přibližně 2/3 podané dávky se vylučuje močí v nezměněné formě, glomerulární filtrací.

Po i.v. nebo i.m. injekci je přibližně 50 % aktivní substance vyloučeno močí. Biologický poločas je výrazně prodloužen u pacientů s poruchou funkce ledvin do té míry, že je nutná redukce dávky. S clearance kreatininu 35 ml/min, klesne renální exkrece pod 20 %, s rizikem zvýšení plazmatických hladin. Dřívější pozorování naznačují, že bleomycin nelze dobře odstranit dialýzou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Pokusy na zvířatech prokázaly teratogenní, mutagenní a karcinogenní vlastnosti bleomycinu. Mutagenní účinky u lidí se očekávají při klinicky relevantních úrovních expozice.

S ohledem na reprodukční toxicitu byly pozorovány různé účinky u myši a potkanů. U králíků nebyla pozorována žádná teratogenita. U myši byly ženské reprodukční buňky citlivější na cytotoxické a

mutagenní účinky bleomycinu než mužské buňky. Chromozomální abnormality byly pozorovány v lidských buňkách kostní dřeně. Význam pro embryonální/fetální vývoje u člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

hydroxid sodný (k úpravě pH)
kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Bleomycin nemá být mísen s roztoky esenciálních aminokyselin, riboflavinem, kyselinou askorbovou, dexamethasonem, aminofylinem, benzylpenicilinem, karbenicilinem, cefalotinem, cefazolinem, diazepamem, furosemidem, glutathionem, peroxidem vodíku, natrium-hydrokortison-sukcinátem, methotrexátem, mitomycinem, nafcilinem, penicilinem G, látkami obsahujícími sulfhydrylové skupiny, terbutalinem nebo thioly. Jelikož tvoří bleomycin chelatační činidla s bi- a tervalentními kationty, nemá být mísen s roztoky, které obsahují tyto ionty (zejména měď).

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po naředění/rekonstituci

Po naředění/rekonstituci byla chemická a fyzikální stabilita prokázána po dobu 10 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a po dobu 48 hodin při normální pokojové teplotě. Z mikrobiologického hlediska by měl být rekonstituovaný/naředěný přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a neměly by být delší než doby uvedené výše pro chemickou a fyzikální stabilitu při použití.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po jeho rekonstituci/naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

6ml injekční lahvička z čirého trubicového skla třídy I, uzavřená brombutylovou pryžovou zátkou a odtrhovacím hliníkovým uzávěrem.

Balení: 1 lahvička, 10 lahviček nebo 100 x 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové použití, rekonstituovaný roztok je čirý, slabě nažloutlý. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Je třeba dodržovat obecné pokyny pro bezpečné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky. Mají být přijata vhodná opatření, aby se zabránilo kontaktu s kůží, sliznicemi a očima. V případě kontaminace, poškozené části mají být důkladně omyté vodou.

S močí, která je vyprodukovaná po dobu až 72 hodin po podání bleomycinu se má zacházet opatrně a nosit ochranný oděv.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Instrukce k přípravě injekčního/infuzního roztoku:

Celý obsah lahvičky (15×10^3 IU), se rekonstituuje ve vhodném množství rozpouštědla pro přípravu roztoku. Množství mezinárodních jednotek potřebných pro léčbu se potom vyjme z tohoto roztoku.

Intramuskulární injekce

Rozpusťte obsah lahvičky v 1-5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného. V případě nadměrného lokálního diskomfortu může být přidáno do injekčního roztoku lokální anestetikum, např. 1,5-2 ml 1% lidokain-hydrochloridu .

Intravenózní injekce

Obsah lahvičky se rekonstituuje v 5-10 ml fyziologického roztoku chloridu sodného.

Intravenózní infuze

Obsah lahvičky se rekonstituuje v 200-1000 ml fyziologického roztoku chloridu sodného.

Intraarteriální injekce

Obsah lahvičky se rekonstituuje v nejméně 5 ml fyziologického roztoku.

Intraarteriální infuze

Bleomycin rekonstituujte v 200-1000 ml fyziologického roztoku chloridu sodného. Heparin může být přidán k prevenci trombózy v místě injekce, a to zejména v případě, že je infuze podávána po delší dobu.

Subkutánní injekce

Obsah lahvičky se rekonstituuje v maximálně 5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného. Absorpce po podání subkutánní injekce je zpožděna a může připomínat pomalou i.v. infuzi. Tato forma podání se používá zřídka. Je třeba dbát, aby se zabránilo intradermální injekci.

Intrapleurální instilace

Po drenáži pleurální dutiny, se bleomycin rekonstituovaný ve 100 ml fyziologického roztoku chloridu sodného instiluje kanylou nebo katétrem. Kanyla nebo katetr se pak odstraní. Aby se zajistilo rovnoměrné rozdělení bleomycinu v dutině, má být změněna poloha pacienta každých 5 minut po dobu 20 minut.

Intratamurální injekce

Bleomycin se rekonstituuje ve fyziologickém roztoku chloridu sodného, produkující koncentraci 1-3x 10^3 IU/ml.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

44/428/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 12. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 2. 2026