CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bleomycyna Accord, 15 000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 15 000 jednostek międzynarodowych (j.m.) bleomycyny (w postaci bleomycyny siarczanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Jedna fiolka zawiera mniej niż 1 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

Biała lub żółtawa, liofilizowana substancja.

Wartość pH: od 4,5 do 6,0.
Osmolalność: od 260 do 340 mOsm/litr.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bleomycyna może być stosowana w leczeniu:

- raka płaskonabłonkowego (SCC), głowy i szyi, szyjki macicy i zewnętrznych narządów płciowych
- chłoniaka Hodgkina
- chłoniaków nieziarniczych o średniej i dużej złośliwości u dorosłych
- raka jądra (nasieniaki i nienasieniaki)
- doopłucnowym leczeniu nowotworowych wysięków w jamie opłucnej

Bleomycyna może być stosowana w monoterapii, ale zazwyczaj jest stosowana w skojarzeniu z innymi cytostatykami i (lub) radioterapią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ostrzeżenie: Dawkowanie dla wszystkich wskazań terapeutycznych podano w jednostkach międzynarodowych (j.m.), a nie w miligramach (mg). Niektóre protokoły szpitalne mogą jednak podawać dawki w "mg" zamiast w jednostkach (U lub j.m.).
Wartość podana w mg odnosi się do aktywności (mg), a nie do masy suchego materiału (mg), ponieważ odzwierciedlają one różne wartości.

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

Należy zauważyć, że 1 mg suchej substancji odpowiada około 1500-2000 j.m. Zdecydowanie jednak zaleca się, aby **nie stosować** tego przelicznika, ponieważ może to doprowadzić do przedawkowania, ze względu na różnice pomiędzy mg-aktywność a mg-sucha masa. Dlatego też produkt ten należy przepisywać wyłącznie w jednostkach międzynarodowych (j.m.).

Bleomycynę należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza specjalizującego się w stosowaniu leków onkolitycznych, najlepiej w szpitalu z doświadczeniem w prowadzeniu tego rodzaju leczenia.

Bleomycyna może być podawana dożylnie, domięśniowo, dotętniczo, podskórnie lub doopłucnowo. Niekiedy może być wskazane miejscowe wstrzyknięcie bezpośrednio do nowotworu.

Dawkowanie

Dorośli

1) Rak płaskonabłonkowy (kolczystokomórkowy)
Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylne 10-15 x 10^3 j.m./m^2 powierzchni ciała (pc.), raz lub dwa razy w tygodniu, w odstępach co 3-4 tygodnie, aż do skumulowanej dawki życiowej 360 x 10^3 j.m.
Wlew dożylny 10-15 x 10^3 j.m./m^2 pc. na dobę, trwający 6-24 godziny, przez 4 do 7 kolejnych dni, w odstępach 3-4 tygodni.

2) Choroba Hodgkina i chłoniaki nieziarnicze
W monoterapii: wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylne 5-15 x 10^3 j.m./m^2 pc., raz lub dwa razy w tygodniu, aż do skumulowanej dawki 225 x 10^3 j.m. Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej, pacjenci z chłoniakiem powinni być leczeni mniejszymi dawkami (na przykład 2 x 10^3 j.m.) przy pierwszych dwóch podaniach. Jeśli nie wystąpią żadne ostre reakcje po 4 godzinach obserwacji, można kontynuować zwykły schemat dawkowania.

3) Nowotwory jąder
Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylne 10-15 x 10^3 j.m./m^2 powierzchni ciała, raz lub dwa razy w tygodniu, w odstępach co 3-4 tygodnie, aż do całkowitej dawki skumulowanej 400 x 10^3 j.m.
Wlew dożylny w dawce 10-15 x 10^3 j.m./m^2 pc. na dobę przez 6-24 godzin w ciągu 5-6 kolejnych dni, w odstępach 3-4 tygodni.

4) Nowotworowy wysięk w opłucnej
60 x 10^3 j.m. w 100 ml roztworu soli fizjologicznej, doopłucnowo, w postaci pojedynczej dawki, która może być powtarzana po upływie 2-4 tygodni, w zależności od reakcji. W związku z tym, że około 45% bleomycyny ulega wchłonięciu, należy to wziąć pod uwagę przy określaniu skumulowanej dawki życiowej (powierzchnia ciała, czynność nerek i płuc).

Wystąpienie zapalenia jamy ustnej jest najbardziej pomocną wskazówką dotyczącą określania tolerancji pacjenta w odniesieniu do maksymalnej dawki. Nie należy przekraczać całkowitej dawki skumulowanej wynoszącej 400 x 10^3 j.m. (co odpowiada 225 x 10^3 j.m./m^2 powierzchni ciała) u pacjentów w wieku poniżej 60 lat, ze względu na zwiększone ryzyko toksyczności płucnej we wszystkich wskazaniach. U pacjentów z chłoniakiem, całkowita dawka nie powinna być większa niż 225 x 10^3 j.m.
W przypadku choroby Hodgkina i nowotworów jądra, poprawa następuje szybko i może być widoczna w ciągu dwóch tygodni. Jeśli poprawa nie wystąpi do tego czasu, jest ona mało prawdopodobna. Rak płaskonabłonkowy reaguje wolniej. W niektórych przypadkach upływa do trzech tygodni, zanim zauważana jest poprawa.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku powyżej 60 lat)

Całkowita dawka bleomycyny u pacjentów w podeszłym wieku powinna zostać zmniejszona zgodnie z poniższą tabelą:

Wiek w latach	Całkowita dawka	Dawka na tydzień
80 i powyżej	100 x 10^3 j.m.	15 x 10^3 j.m.
70-79	150-200 x 10^3 j.m.	30 x 10^3 j.m.
60-69	200-300 x 10^3 j.m.	30-60 x 10^3 j.m.
poniżej 60	400 x 10^3 j.m.	30-60 x 10^3 j.m.

Dzieci i młodzież
Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania bleomycyny u dzieci i młodzieży. Do czasu uzyskania większej ilości informacji, bleomycyna powinna być stosowana w tej grupie pacjentów tylko w wyjątkowych okolicznościach i w specjalnych placówkach. Jeśli lek jest wskazany jako część terapii skojarzonej, dawka jest zwykle obliczana w oparciu o powierzchnię ciała i dostosowana indywidualnie dla każdego pacjenta. Należy zapoznać się z aktualnymi specjalistycznymi protokołami i wytycznymi w celu ustalenia odpowiedniego schematu leczenia.

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku niewydolności nerek, zwłaszcza, jeśli klirens kreatyniny wynosi <35 ml/min, eliminacja bleomycyny jest opóźniona. Nie istnieją konkretne wytyczne dotyczące modyfikacji dawki u tych pacjentów, ale zaleca się, aby pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR 10-50 ml/min) otrzymywali 75% zwykle podawanej dawki w zwykłych odstępach między dawkami, pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (GFR poniżej 10 ml/minutę) powinni otrzymywać 50% zwykle podawanej dawki, w zwykle zalecanych odstępach. Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania u pacjentów z GFR powyżej 50 ml/min.

Leczenie skojarzone
Podczas stosowania bleomycyny w terapii skojarzonej, może być konieczna modyfikacja dawki. Dawka bleomycyny powinna zostać zmniejszona podczas stosowania w skojarzeniu z radioterapią, ponieważ zwiększa się ryzyko uszkodzenia błony śluzowej. Może być również wymagana modyfikacja dawki, gdy bleomycyna jest stosowany w chemioterapii skojarzonej.
Szczegółowe dane dotyczące stosowanych schematów leczenia w pewnych wskazaniach można znaleźć w aktualnej literaturze.

Sposób podawania
Sposób podawania i przygotowywania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji (patrz punkt 6.6)
N.B.: Całą zawartość fiolki (15 000 j.m.) należy rozpuścić w odpowiedniej ilości rozpuszczalnika do przygotowania roztworu. Następnie z tego roztworu pobierana jest liczba jednostek wymaganych do leczenia.

Wstrzyknięcie domięśniowe
Zawartość fiolki rozpuścić w 1-5 ml ml roztworu soli fizjologicznej. Ponieważ powtarzanie wstrzyknięć domięśniowych w tym samym miejscu mogą powodować miejscowe dolegliwości, zaleca się regularnie zmieniać miejsce wstrzyknięcia. W przypadku nasilenia dyskomfortu miejscowego, do roztworu do wstrzykiwań można dodać lek miejscowo znieczulający, na przykład 1,5-2 ml 1% chlorowodorku lidokainy.

Wstrzyknięcie dożylne
Zawartość fiolki rozpuścić w 5-10 ml roztworu soli fizjologicznej i wstrzykiwać powoli, w ciągu 5-10 minut. Należy unikać podania szybkiego bolusa, ponieważ takie podanie powoduje duże stężenie leku w osoczu w naczyniach płucnych, co zwiększa ryzyko uszkodzenia płuc.

Wlew dożylny
Zawartość fiolki rozpuścić w 200-1000 ml roztworu soli fizjologicznej.

Wstrzyknięcie dotętnicze
Zawartość fiolki bleomycyny rozpuścić w co najmniej 5 ml roztworu soli fizjologicznej i wstrzykiwać przez okres 5-10 minut.

Wlew dotętniczy
Rozpuścić bleomycynę w 200-1000 ml roztworu soli fizjologicznej. Wlew można podawać w ciągu kilku godzin do kilku dni. W celu zapobiegania zakrzepicy w miejscu wkłucia, może dodać heparynę, w szczególności, gdy wlew jest podawany w dłuższym okresie.
Wstrzyknięcie lub wlew do tętnicy prowadzającej do guza zazwyczaj wykazuje większość skuteczność niż inne ogólnoustrojowe drogi podania. Działania toksyczne są takie same, jak w przypadku wstrzyknięcia dożylnego lub wlewu.

Wstrzyknięcie podskórne
Zawartość fiolki rozpuścić w maksymalnie 5 ml roztworu soli fizjologicznej. Wchłanianie po wstrzyknięciu podskórnym jest opóźnione i może przypominać powolny wlew dożylny. Ta forma podania jest rzadko stosowana. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wstrzyknięcia śródskórnego.

Wstrzyknięcie do guza nowotworowego
Rozpuścić bleomycynę w roztworze soli fizjologicznej, uzyskując stężenie 1-3 x 10^3 j.m./ml, a następnie wstrzyknąć roztwór do guza i otaczającej tkanki.

Podanie doopłucnowe
Po wykonaniu drenażu jamy opłucnej, bleomycynę rozpuszcza się w 100 ml roztworu soli fizjologicznej i podaje przez kaniulę punkcyjną lub cewnik do drenażu. Kaniula lub cewnik są następnie usuwane. W celu zapewnienia równomiernego rozkładu bleomycyny w jamie surowiczej, ułożenie pacjenta powinno być zmieniane co 5 minut w okresie 20 minut. Około 45% bleomycyny ulegnie wchłonięciu; należy to wziąć pod uwagę przy określaniu całkowitej dawki (powierzchnia ciała, czynność nerek i płuc).

Okołonaczyniowe podanie bleomycyny zwykle nie wymaga zastosowania żadnych specjalnych środków.
W przypadku wątpliwości (bardzo stężony roztwór, stwardniałe tkanki, itp.) może być wykonywana perfuzja z użyciem roztworu soli fizjologicznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ataksja-teleangiektazja.
- Zakażenie płuc, ciężkie zaburzenia czynności płuc lub uszkodzenie płuc w przeszłości spowodowane przez bleomycynę.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci otrzymujący bleomycynę muszą być uważnie kontrolowani przez doświadczonych lekarzy onkologów.

Po radioterapii śródpiersia lub płuc należy wykonać bardzo staranną ocenę ryzyka i korzyści. Bleomycyna powinna być stosowane z dużą ostrożnością oraz w zmniejszonej dawce w przypadku zaburzeń czynności nerek. Ze względu na możliwość mutagennego wpływu bleomycyny na męskie i żeńskie komórki rozrodcze, należy stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu.

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

Reakcje płucne
Pacjenci powinni być starannie kontrolowani pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów zaburzeń płuc w trakcie leczenia bleomycyną.

Reakcje płucne stanowią najpoważniejsze działania niepożądane, występujące u około 10% pacjentów, w trakcie lub po zakończeniu leczenia. Najczęstsze jest śródmiąższowe zapalenie płuc. Jeśli nie zostanie ono szybko rozpoznane i leczone, może dojść do zwłóknienia płuc. Około 1% leczonych pacjentów zmarło z powodu zwłóknienia płuc.

U pacjentów leczonych bleomycyną, co tydzień należy wykonywać badanie RTG klatki piersiowej. Wykonywanie tych badań należy kontynuować do 4 tygodni po zakończeniu terapii, a pacjenci powinni być poddawani ocenie klinicznej przez około 2 miesiące. Przy równoczesnej radioterapii klatki piersiowej, badanie lub RTG klatki piersiowej powinno być wykonywane częściej.

Badań czynnościowych płuc z użyciem 100 % tlenu nie należy wykonywać u pacjentów, którzy byli leczeni bleomycyną. Zaleca się badania czynnościowe płuc z zastosowaniem mniej niż 21 % tlenu. Można zaplanować comiesięczną ocenę pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla. Badania czynnościowe płuc, w szczególności pomiar dyfuzji tlenku węgla i pojemności życiowej często umożliwiają wczesne rozpoznanie toksyczności płucnej.

Toksyczność płucna jest związana z dawką i wiekiem, i występuje częściej u osób powyżej 70 roku życia oraz u pacjentów, którzy otrzymali dawkę całkowitą ponad 400 jednostek. Toksyczność płucna ulega znacznemu zwiększeniu wskutek naświetlania klatki piersiowej i hiperoksji podczas znieczulenia chirurgicznego.

Występowanie toksyczności płucnej obserwowano również sporadycznie u młodych pacjentów przyjmujących małe dawki.

W płucach występują zmiany naczyniowe prowadzące do częściowego zniszczenia elastyczności ścian naczyń. Najwcześniejszą oznaką uszkodzenia płuc spowodowanego przez bleomycynę jest duszność. Najwcześniejszym objawem są rzężenia drobnobańkowe. Jeśli zostaną zauważone zmiany w płucach, należy przerwać stosowanie bleomycyny do momentu stwierdzenia, czy są one spowodowane przez ten lek. Pacjenci powinni być leczeni antybiotykami o szerokim spektrum działania i kortykosteroidami.

Jeśli wystąpi duszność, kaszel, trzeszczenia u podstawy płuc lub nacieki w płucach, których nie można jednoznacznie przypisać obecności nowotworu lub współistniejącej chorobie płuc, podawanie bleomycyny musi być natychmiast przerwane, a pacjent powinien być leczony za pomocą kortykosteroidów i antybiotyków o szerokim spektrum działania. Należy zachować ostrożność podczas podawania tlenu w dużych stężeniach. W przypadku uszkodzenia płuc spowodowanego użyciem bleomycyny, należy całkowicie zrezygnować z podawania bleomycyny (patrz punkt 4.3).

Chociaż toksyczność płucna związana z bleomycyną wydaje się być zależna od dawki po przekroczeniu całkowitej dawki 400 jednostek (co odpowiada ok. 225 jednostek/m^2 pc.), może również wystąpić po mniejszych dawkach, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącymi chorobami płuc, po wcześniejszej radioterapii klatki piersiowej lub w trakcie radioterapii, a także u pacjentów wymagających podawania tlenu. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani, a dawkowanie bleomycyny należy zmniejszyć lub wydłużyć odstęp między dawkami na podstawie obserwacji klinicznej pacjenta. Bleomycynę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z rakiem płuca z powodu zwiększonej częstości występowania toksyczności płucnej.

W związku z tym, że 2/3 podawanej dawki bleomycyny jest wydalane z moczem w niezmienionej postaci, na szybkość wydalania w dużym stopniu wpływa czynność nerek. Stężenie leku w osoczu jest znacząco zwiększone podczas podawania zwykłych dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Inne schorzenia wymagające zachowania ostrożności to ciężka choroba serca i zaburzenia czynności wątroby, ponieważ może wystąpić nasilenie działania toksycznego, a także ospa wietrzna, ponieważ mogą wystąpić śmiertelne zaburzenia ogólnoustrojowe.

Reakcje idiosynkratyczne/reakcje nadwrażliwości
Reakcje nadwrażliwości, klinicznie podobne do anafilaksji, odnotowano u około 1% pacjentów z chłoniakiem leczonych bleomycyną. Reakcja może wystąpić natychmiast lub po kilku godzinach opóźnienia, zwykle po pierwszej lub drugiej dawce. Objawy to: niedociśnienie, dezorientacja, gorączka, dreszcze, świszczący oddech i świst krtaniowy (stridor). Leczenie jest objawowe i obejmuje zwiększenie objętości krwi krążącej oraz podawanie leków wazopresyjnych, przeciwhistaminowych i kortykosteroidów.

Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej (1% pacjentów z chłoniakiem, zgodnie z piśmiennictwem), pacjenci powinni początkowo otrzymać dawkę próbną wynoszącą 1-2 jednostki. Jeśli nie wystąpi ostra reakcja, może zostać podana pełna dawka.

Różne
Istnieją doniesienia o toksyczności naczyniowej po zastosowaniu bleomycyny, w szczególności w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Zdarzenia są klinicznie heterogenne i obejmują zawał serca, udar mózgu, zakrzepowe mikroangiopatie, np. zespół hemolityczno-mocznicowy i zapalenie tętnic mózgowych.
U dorosłych i młodzieży zdolnych do rozmnażania, należy rozważyć wpływ leku na gonady.

Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, bleomycyna może wywołać zespół rozpadu guza u pacjentów z szybko rosnącymi nowotworami. Odpowiednie leczenie wspomagające i postępowanie farmakologiczne mogą zapobiegać lub łagodzić takie powikłania.
U pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 50 ml/min, podczas podawania bleomycyny należy zachować ostrożność i starannie monitorować czynność nerek. U tych pacjentów mogą być wymagane mniejsze dawki bleomycyny, niż u osób z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Podawanie dożylne
Może wystąpić ból naczynia, dlatego ważne jest, aby zwrócić należytą uwagę na stężenie i szybkość podawania produktu. Produkt leczniczy należy podawać dożylnie jak najwolniej.

Podawanie domięśniowe
Należy unikać powtarzania wstrzyknięć w tym samym miejscu oraz w miejscach mocno unerwionych, szczególnie podczas stosowania u dzieci. Jeśli wprowadzanie igły wywołuje silny ból lub gdy krew płynie z powrotem do strzykawki, należy natychmiast wycofać igłę i wykonać wstrzyknięcie w innym miejscu.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za"wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chemioterapia skojarzona
Jeśli bleomycyna jest stosowana jako część chemioterapii skojarzonej, jej toksyczność należy wziąć pod uwagę przy wyborze oraz dawkowaniu innych leków o podobnym spektrum toksyczności.

Zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności płucnej odnotowano w przypadku jednoczesnego podawania innych leków wykazujących toksyczny wpływ na płuca, takich jak BCNU, mitomycyna, cyklofosfamid, metotreksat i gemcytabina. Toksyczność płucna bleomycyny ulega nasileniu podczas leczenia skojarzonego z cisplatyną. Podczas stosowania takiego połączenia należy zachować szczególną ostrożność. Dane z piśmiennictwa wskazują, że cisplatynę należy podawać po bleomycynie.

U pacjentów z nowotworami jądra leczonych bleomycyną w skojarzeniu z alkaloidami Vinca opisywano przypadki zespołu podobnego do objawów Raynauda, w postaci obwodowego niedokrwienia, mogącego prowadzić do martwicy obwodowych części ciała (palce u rąk i nóg, czubek nosa).

U pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię skojarzoną z użyciem cisplatyny, winblastyny i bleomycyny, obserwowano dodatnią korelację pomiędzy GFR (przesączanie kłębuszkowe) i czynnością płuc. Dlatego bleomycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Okazało się, że w innym badaniu zwiększenie dawki cisplatyny było związane ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny, a tym samym eliminacji bleomycyny.

Radioterapia
Wcześniejsza lub równoczesna radioterapia śródpiersia w znacznym stopniu przyczynia się do zwiększenia częstości występowania i nasilenia toksyczności płucnej.
Wcześniejsza lub równoczesna radioterapia głowy lub szyi jest czynnikiem nasilającym zapalenie jamy ustnej i mogącym nasilić zapalenie kątów ust. Może to spowodować zapalenie błony śluzowej gardła i krtani, rzadko powodujące powstawanie chrypki.

Stężenie tlenu
Z uwagi na to, że bleomycyna może uwrażliwiać tkankę płuc, toksyczność płucna zwiększa się, jeśli bleomycyna jest stosowana podczas zabiegów chirurgicznych obejmujących podawanie tlenu. Stężenie wdychanego tlenu powinno być zmniejszone podczas i po zabiegu.

Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (GCSF)
Zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i pobudzenie zdolności do generowania wolnych rodników tlenowych po podaniu GCSF może zwiększać uszkodzenie płuc.

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

Fenytoina i fosfenytoina
Istnieją zgłoszenia przypadków zmniejszenia stężenia fenytoiny przy jednoczesnym podawaniu bleomycyny.
Istnieje ryzyko nasilenia drgawek spowodowane zmniejszeniem wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego po podaniu leków cytotoksycznych lub ryzyko zwiększenia toksyczności, bądź utraty skuteczności leku cytotoksycznego spowodowane przyspieszeniem metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania obu leków.

Klozapina
Należy unikać jednoczesnego stosowania bleomycyny i klozapiny ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia agranulocytozy.

Antybiotyki
Skuteczność bakteriostatyczna gentamycyny, amikacyny i tikarcyliny może ulegać zmniejszeniu.

Cyklosporyna, takrolimus
Występuje nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

Żywe szczepionki
Podawanie żywych szczepionek może prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu zakażeń u pacjentów, u których układ odpornościowy jest osłabiony przez stosowanie chemioterapeutyków, w tym bleomycyny. Należy unikać szczepień przy użyciu żywych szczepionek u pacjentów otrzymujących bleomycynę. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeśli takie istnieją (polio). Szczepienie przy użyciu szczepionki przeciw żółtej febrze doprowadziło do ciężkich, śmiertelnych zakażeń w trakcie jednoczesnego podawania immunosupresyjnych leków chemioterapeutycznych.

Ryzyko jest zwiększone u pacjentów, którzy mają już osłabioną odporność przez chorobę zasadniczą. Nie wolno stosować tego połączenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania bleomycyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Na podstawie wyników badań na zwierzętach i badań farmakologicznej skuteczności produktu, stwierdzono możliwe ryzyko nieprawidłowości zarodka i płodu. Bleomycyna przenika przez łożysko.
Bleomycyna nie powinna być stosowany w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.
Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy ją poinformować o istniejących zagrożeniach dla nienarodzonego dziecka i uważnie monitorować. Należy rozważyć możliwość poradnictwa genetycznego.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Pacjentki i pacjenci powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia.
Poradnictwo genetyczne jest również zalecane u pacjentów, którzy planują mieć dzieci po zakończeniu leczenia.
Ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej stosowaniem bleomycyny, przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady dotyczącej konserwacji nasienia.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy bleomycyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia bardzo szkodliwych skutków dla noworodka, karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia bleomycyną.

Płodność
Stosowanie bleomycyny może spowodować nieodwracalną bezpłodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Możliwe działania niepożądane bleomycyny, np. nudności i wymioty mogą wywierać pośredni wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Podobnie jak większość leków cytotoksycznych, bleomycyna może powodować natychmiastowe i opóźnione działanie toksyczne. Gorączka w dniu wstrzyknięcia stanowi najwcześniejszą reakcję. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u 1613 pacjentów otrzymujących bleomycynę były objawy płucne, takie jak śródmiąższowe zapalenie płuc lub zwłóknienie płuc (10,2%), stwardnienie skóry, przebarwienia (40,6%), gorączka i dreszcze (39,8%), łysienie (29,5%), brak apetytu i zmniejszenie masy ciała (28,7%), ogólne złe samopoczucie (16,0%), nudności i wymioty (14,6%), zapalenie jamy ustnej (13,3%) oraz zmiany w obrębie paznokci (11,2%). Sporadycznie obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia i w okolicy guza. Inne rzadkie działania niepożądane to niedociśnienie i miejscowe zakrzepowe zapalenie żył po wstrzyknięciu dożylnym.

Istnieją również doniesienia o występowaniu objawu Raynauda podczas stosowania bleomycyny w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Podczas leczenia bleomycyną mogą wystąpić poniższe działania niepożądane.

Częstość ich występowania określono następująco:
Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podstawowy układ narządów	**Bardzo często ≥ 1/10**	**Często ≥ 1/100 do < 1/10**	**Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100**	**Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000**	**Bardzo rzadko < 1/10 000**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						Posocznica
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Ból nowotworowy			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Zahamowanie czynności szpiku kostnego Leukopenia Neutropenia Małopłytkowość Krwotok	Neutropenia z gorączką		Pancytopenia Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego		Anafilaksja Nadwrażliwość Reakcje nadwrażliwości na lek				
Zaburzenia układ nerwowego		Ból głowy	Zawroty głowy Dezorientacja			
Zaburzenia serca				Zawał mięśnia sercowego Zapalenie osierdzia Ból w klatce piersiowej		
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie	Udar mózgu Zakrzepowe mikroangiopatie Zespół hemolityczno-mocznicowy Zapalenie tętnic mózgu Objaw Raynauda Zakrzepica tętnicza Zakrzepica żył głębokich		Niedokrwienie obwodowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowe zapalenie płuc Zwłóknienie płuc Duszność	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) Niewydolność płuc				

		Zatorowość płucna				
Zaburzenia żołądka i jelit	Zmniejszony apetyt Utrata masy ciała Nudności Wymioty Zapalenie błon śluzowych Zapalenie jamy ustnej		Zapalenie kątów ust Biegunka			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zaburzenia czynności wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień Świąd Rozstępy Powstawanie pęcherzy Przebarwienia Tkliwość i obrzęk koniuszków placów Nadmierne rogowacenie Wypadanie włosów	Wysypka Pokrzywka Zaczerwienienie skóry Stwardnienie Obrzęk Wiciowcowe zapalenie skóry	Zniekształcenia i odbarwienia paznokci Tworzenie pęcherzy w punktach nacisku	Twardzina		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Bóle mięśni i stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Skąpomocz Bolesne oddawanie moczu Wielomocz Zatrzymanie moczu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka Dreszcze Złe samopoczucie	Ból w okolicy guza Zapalenie żył Przerost ściany żył i zwężenie dostępu żylnego (przy podawaniu dożylnym) Stwardnienie (przy podawaniu domięśniowym lub miejscowym)		Zespół rozpadu guza	

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Gorączka i dreszcze mogą wystąpić z opóźnieniem wynoszącym 45 lub więcej godzin po podaniu leku. Ponieważ istnieje zależność dawka-odpowiedź pomiędzy gorączką i dawką w danym czasie, jeśli gorączka jest wysoka, należy podjąć odpowiednie środki, na przykład podawanie zmniejszonej dawki

w krótszych odstępach czasu lub zastosowanie środków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych przed i (lub) po podaniu tego leku.

Jeśli występują skórne działania niepożądane u pacjentów z AIDS, leczenie należy przerwać i nie wznawiać. Zmiany w obrębie skóry i błon śluzowych są najczęstszymi działaniami niepożądanymi i są obserwowane u maksymalnie 50% leczonych pacjentów. Obejmują one stwardnienie, obrzęk, rumień, świąd, wysypkę, rozstępy, owrzodzenia, pęcherze, przebarwienia, tkliwość, obrzęk koniuszków palców, nadmierne rogowacenie, zmiany paznokci, tworzenie pęcherzy w punktach nacisku, takich jak łokcie, wypadanie włosów i zapalenie jamy ustnej.

Wydaje się, że owrzodzenie błon śluzowych ulega nasileniu podczas stosowania bleomycyny w skojarzeniu z radioterapią lub innymi lekami mającymi toksyczny wpływ na błony śluzowe. Toksyczny wpływ na skórę występuje na dość późnym etapie i jest skorelowany z całkowitą dawką; zazwyczaj rozwija się w drugim i trzecim tygodniu po podaniu 150 do 200 jednostek bleomycyny.

Mogą wystąpić działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty, ale są one obserwowane częściej w schematach z użyciem dużej dawki. Pomocne może być użycie leków przeciwwymiotnych. Utrata apetytu i zmniejszenie masy ciała są wspólne i mogą trwać przez dłuższy czas po zakończeniu leczenia.

Szpik kostny
Bleomycyna wydaje się nie mieć żadnych istotnych właściwości hamujących szpik kostny. Małopłytkowość występująca w związku z leczeniem bleomycyną nie jest przypisywana zmniejszeniu wytwarzania płytek krwi, ale zwiększonemu niszczeniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego są proszone o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistej odtrutki. Usunięcie bleomycyny z organizmu za pomocą dializy jest praktycznie niemożliwe. Ostra reakcja po przedawkowaniu obejmuje niedociśnienie, gorączkę, tachykardię i uogólniony wstrząs. Leczenie jest wyłącznie objawowe. W przypadku powikłań oddechowych, pacjent powinien być leczony kortykosteroidami i antybiotykiem o szerokim spektrum działania. Zwykle reakcja płuc na przedawkowanie (zwłóknienie) jest nieodwracalna, o ile nie została rozpoznana na wczesnym etapie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antybiotyki cytotoksyczne i substancje pochodne o podobnej strukturze
Kod ATC: L01D C01

Bleomycyna jest mieszaniną podstawowych, rozpuszczalnych w wodzie antybiotyków glikopeptydowych o aktywności cytotoksycznej. Bleomycyna działa poprzez interakcję z pojedynczymi i podwójnymi nićmi DNA (kwas dezoksyrybonukleinowy), prowadząc do pęknięć pojedynczych i podwójnych nici, co hamuje podział, wzrost komórek i syntezę DNA. W mniejszym stopniu bleomycyna wpływa również na RNA (kwas rybonukleinowy) i syntezę białek.

Głównym czynnikiem selektywności tkankowej bleomycyny są różnice inaktywacji wewnątrzkomórkowej. Komórki nabłonka płaskiego, o małej zawartości hydrolazy bleomycyny, są bardzo wrażliwe na bleomycynę. W tkankach wrażliwych, zwykłych i nowotworowych, występują aberracje chromosomowe, takie jak fragmentacja, rozerwanie chromatyd czy translokacja.

Bleomycyna może wywoływać gorączkę. Powoduje niewielki wpływ toksyczny na kości (lub nie powoduje takiego działania) oraz nie wywołuje immunosupresji.
Bleomycyna może być stosowana w monoterapii bądź w skojarzeniu z radioterapią lub innymi lekami cytotoksycznymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym, bleomycyna wchłania się w bardzo ograniczonym stopniu. Po dożylnym wstrzyknięciu w bolusie 15 x 10^3 j.m./m^2 powierzchni ciała, maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 1-10 j.m. jest osiągane po około 10 minutach. Po domięśniowym wstrzyknięciu dawki 15 x 10^3 j.m., maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 1 j.m. jest osiągane po 30 minutach. Ciągły wlew bleomycyny w dawce 30 x 10^3 j.m. w ciągu 4-5 dni powoduje średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynoszące 1-3 j.m./ml.
Po podaniu doopłucnowym lub dootrzewnowym, bleomycyna jest wchłaniana ogólnoustrojowo.
Po podaniu doopłucnowym, około 45% dawki jest wchłaniane do krwiobiegu.

Dystrybucja
Bleomycyna ulega szybkiej dystrybucji w tkankach, uzyskując największe stężenia w skórze, płucach, otrzewnej i węzłach chłonnych. Małe stężenie stwierdza się w szpiku kostnym. Bleomycyna nie jest wykrywana w płynie mózgowo-rdzeniowym po wstrzyknięciu dożylnym. Bleomycyna przenika przez barierę łożyskową. Pozorna objętość dystrybucji $(V_d)_ß$ wynosi ok. 0,27 +/- 0,09 l/kg mc. Bleomycyna wiąże się z białkami osocza w ograniczonym stopniu.

Metabolizm
Inaktywacja bleomycyny następuje przez działanie hydrolaz, które znajdują się w osoczu krwi, wątrobie, śledzionie, jelitach i szpiku kostnym. Aktywność enzymatyczna hydrolaz jest natomiast mała w skórze i płucach.

Eliminacja
Okres półtrwania w fazie eliminacji ($T_{½ß}$) wynosi ok. 3 godziny po podaniu dożylnym w bolusie. Występują dwie fazy eliminacji: krótka faza wstępna ($t_{1/2α}$; 24 min.), po której następuje dłuższa faza końcowa ($t_{1/2β}$; 2–4 godziny). Po ciągłym dożylnym wlewie, okres półtrwania w fazie eliminacji może wzrosnąć do 9 godzin. Ogólnoustrojowy klirens osoczowy (Cls) wynosi około 1,1 ml/min/kg mc. Około 2/3 podanej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej, prawdopodobnie na drodze przesączania kłębuszkowego.

Po podaniu dożylnym lub domięśniowym, około 50% substancji czynnej jest odzyskiwane w moczu. Okres półtrwania jest znacznie wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, do tego stopnia, że wymagane jest zmniejszenie dawki. Przy klirensie kreatyniny poniżej 35 ml/min, wydalanie przez nerki zmniejsza się do wartości poniżej 20%, z ryzykiem zwiększenia stężenia w osoczu. Wcześniejsze obserwacje wskazują na trudności z usunięciem bleomycyny poprzez dializę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Doświadczenia na zwierzętach wykazały teratogenne, mutagenne i rakotwórcze właściwości bleomycyny. Działania mutagenne u ludzi spodziewane są przy klinicznie istotnych poziomach ekspozycji.
U myszy i szczurów obserwowano różnorodne działania związane z toksycznym wpływem na rozród. U królików nie obserwowano działania teratogennego. U myszy żeńskie komórki rozrodcze były bardziej wrażliwe na cytotoksyczne i mutagenne działania bleomycyny niż komórki męskie.
W ludzkich komórkach szpiku kostnego obserwowano anomalie chromosomalne. Znaczenie tej obserwacji dla rozwoju zarodka/płodu u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Bleomycyny nie należy mieszać z roztworami zawierającymi niezbędne aminokwasy, ryboflawinę, kwas askorbinowy, deksametazon, aminofilinę, benzylopenicylinę, karbenicylinę, cefalotynę, cefazolinę, diazepam, furosemid, glutation, nadtlenek wodoru, sól sodową bursztynianu hydrokortyzonu, metotreksat, mitomycynę, nafcylinę, penicylinę G, substancje zawierające grupy sulfhydrylowe, terbutalinę i tiole. Bleomycyna tworzy związki chelatujące z dwu- i trójwartościowymi kationami, dlatego nie należy jej mieszać z roztworami, które zawierają takie jony (zwłaszcza miedź).

Z wyjątkiem produktów leczniczych określonych w punkcie 6.6 ("Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania"), produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozcieńczeniu/ odtworzeniu
Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność leku przez 10 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 48 godzin w normalnej temperaturze pokojowej.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia odtworzony/rozcieńczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i nie powinien on być dłuższy niż czasy stabilności podane powyżej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Warunki przechowywania odtworzonego/rozcieńczonego produktu leczniczego: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 6 ml z bezbarwnego szkła (typ I), zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Dostępne opakowania zawierają 1, 10 lub 100 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Przygotowany roztwór jest klarowny, o barwie jasnożółtej. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Bezpieczne postępowanie
Należy przestrzegać ogólnych wytycznych dotyczących bezpiecznego obchodzenia się z cytotoksycznymi produktami leczniczymi. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia kontaktu ze skórą, błonami śluzowymi i oczami. W przypadku skażenia, części skażone powinny być dokładnie umyte wodą.
Podczas obchodzenia się z moczem wytwarzanym przez okres do 72 godzin po podaniu bleomycyny należy stosować odzież ochronną.

Niezużyty produkt leczniczy lub jego odpady powinny być usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcje dotyczące przygotowania roztworu do wstrzykiwań/infuzji:

Całą zawartość fiolki (15 x 10^3 j.m.) należy rozpuścić w odpowiedniej ilości rozpuszczalnika do przygotowania roztworu. Następnie z tego roztworu pobierana jest liczba jednostek wymaganych do leczenia.

Wstrzyknięcie domięśniowe
Zawartość fiolki należy rozpuścić w 1-5 ml roztworu soli fizjologicznej. W przypadku nasilonego dyskomfortu miejscowego, do roztworu do wstrzykiwań może być dodany lek miejscowo znieczulający, na przykład 1,5-2 ml 1% chlorowodorku lidokainy.

Wstrzyknięcie dożylne
Zawartość fiolki rozpuścić w 5-10 ml roztworu soli fizjologicznej.

Wlew dożylny
Zawartość fiolki rozpuścić w 200-1000 ml roztworu soli fizjologicznej.

Wstrzyknięcie dotętnicze
Zawartość fiolki bleomycyny należy rozpuścić w co najmniej 5 ml roztworu soli fizjologicznej.

Wlew dotętniczy
Rozpuścić bleomycynę w 200-1000 ml roztworu soli fizjologicznej. W celu zapobiegania zakrzepicy w miejscu wkłucia można dodać heparynę, w szczególności, gdy wlew jest podawany w dłuższym okresie.

Wstrzyknięcie podskórne
Zawartość fiolki rozpuścić w maksymalnie 5 ml roztworu soli fizjologicznej. Wchłanianie po wstrzyknięciu podskórnym jest opóźnione i może przypominać powolny wlew dożylny. Ta forma podania jest rzadko stosowana. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wstrzyknięcia śródskórnego.

Podanie doopłucnowe
Po wykonaniu drenażu jamy opłucnej, bleomycynę rozpuszcza się w 100 ml roztworu soli fizjologicznej i podaje przez kaniulę punkcyjną lub cewnik do drenażu. Kaniula lub cewnik są następnie usuwane. W celu zapewnienia równomiernego rozkładu bleomycyny w jamie surowiczej, ułożenie pacjenta powinno być zmieniane co 5 minut w okresie 20 minut.

Wstrzyknięcie do guza nowotworowego
Rozpuścić bleomycynę w roztworze soli fizjologicznej, uzyskując stężenie 1-3 x 10^3 j.m./ml.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

28171

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.12.2023
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.02.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.11.2024