

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bleomedac 15000 IU prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 15000 IU bleomycin-sulfátu (Ph. Eur.).
1 mg suché hmoty prášku odpovídá nejméně 1500 IU (Ph. Eur.)

1 U (USP) odpovídá 1000 IU (Ph. Eur.)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Popis přípravku: Koláč bílého až žluto-bílého prášku v zapečetěných injekčních lahvičkách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bleomycin se téměř vždy podává v kombinaci s jinými cytostatickými léčivými přípravky a/nebo radioterapií.

Bleomedac je určen k léčbě:

- Dlaždicobuněčného karcinomu (SCC) hlavy a krku, zevních genitálií a děložního čípku.
- Hodgkinova lymfomu.
- Non-Hodgkinova lymfomu střední a vysoké malignity u dospělých.
- Karcinomu varlat (seminomu a non-seminomu).
- Intrapleurální léčbě maligního pleurálního výpotku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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 látky 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 bod 2).

Nicméně důrazně doporučujeme **nepoužívat** tento převodní poměr, protože by mohl vést k předávkování kvůli rozdílu mezi aktivitou vztáženou na mg a množstvím suché látky v mg. Proto má být tento léčivý 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.

spc (CZ) Bleomedac 15000 IU (Ph. Eur.), powder for solution for injection

National version: 10/2022

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

Dávka a intervaly mezi injekcemi závisí na indikaci, způsobu podání, věku a stavu pacienta. Doporučuje se upravit dávku podle tělesného povrchu pacienta.

Dlaždicobuněčný karcinom

- Intramuskulární nebo intravenózní injekce $10 - 15 \times 10^3$ IU/m² jednou nebo dvakrát týdně. Léčba může pokračovat v následujících týdnech nebo, což je častější, v intervalech 3 – 4 týdnů až do celkové kumulativní dávky 400×10^3 IU
- Intravenózní infuze $10 - 15 \times 10^3$ IU/m² denně po dobu 6 – 24 hodin během 4 až 7 po sobě jdoucích dnů každé 3 až 4 týdny. Výskyt stomatitidy je nejsilnějším indikátorem pro určení individuální maximální tolerované dávky.

Maligní nádor varlete

- Intramuskulární nebo intravenózní injekce $10 - 15 \times 10^3$ IU/m² jednou nebo dvakrát týdně. Léčba může pokračovat v následujících týdnech nebo, což je častější, v intervalech 3–4 týdnů až do celkové kumulativní dávky 400×10^3 IU
- Intravenózní infuze $10 - 15 \times 10^3$ IU/m² denně po dobu 6–24 hodin během 5 až 6 po sobě jdoucích dnů každé 3 až 4 týdny. Výskyt stomatitidy je nejsilnějším indikátorem pro určení individuální maximální tolerované dávky.

Maligní lymfomy (Hodgkinův, non-Hodgkinův)

- Při samostatném podávání je doporučená dávka $5 - 15 \times 10^3$ IU jednou až dvakrát týdně až do celkové dávky 225×10^3 IU

Vzhledem ke zvýšenému riziku anafylaktické reakce u pacientů s lymfomy je nutné léčbu zahájit nižšími dávkami (např. 2×10^3 IU).

Pokud se akutní reakce neobjeví do 4 hodin sledování, je možné pokračovat podle normálního dávkovacího schématu.

Intrapleurální léčba maligních pleurálních výpotků

Monoterapie bleomycinem jako jednotlivá dávka až do 60×10^3 IU podaná intrapleurálně. Více podrobností lze nalézt v současné literatuře.

Po drenáži pleurální dutiny se infuzí drenážní jehlou nebo kanylou podává 60×10^3 IU bleomycinu rozpuštěného ve 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Po podání se drenážní jehla nebo kanyla vyjmu. V případě potřeby je možné podání opakovat.

Absorbuje se přibližně 45 % bleomycinu, což je třeba zohlednit při stanovení celkové dávky (povrch těla, funkce ledvin, funkce plic).

Kombinovaná léčba

Podrobnosti o dávkovacích schématech užívaných ve specifických indikacích lze nalézt v současné literatuře.

Při použití bleomycinu v kombinované léčbě může být nutná úprava dávky.

Pokud je bleomycin používán v kombinaci s radioterapií, zvyšuje se riziko poškození sliznic. Z tohoto důvodu může být nutné dávku bleomycinu snížit.

Bleomycin je často používán jako součást chemoterapeutických režimů obsahujících více léků (například pro léčbu dlaždicobuněčného karcinomu, karcinomu varlat a lymfomu).

Toxicitu bleomycinu vůči sliznicím je nutno brát v úvahu při výběru a dávkování přípravků s podobnou toxicitou, pokud jsou tyto používány v kombinovaných režimech.

Starší pacienti

Celkovou dávku bleomycinu u starších pacientů je nutno snížit následovně:

Věk (v letech)	Celková dávka (IU)	Týdenní dávka (IU)
≥ 80	100 x 10 ³ IU	15 x 10 ³ IU
70–79	150–200 x 10 ³ IU	30 x 10 ³ IU
60–69	200–300 x 10 ³ IU	30–60 x 10 ³ IU
< 60	400 x 10 ³ IU	30–60 x 10 ³ IU

Pediatrická populace

Dokud nebude k dispozici více informací, mělo by k podání bleomycinu dětem docházet pouze ve výjimečných případech a ve specializovaných centrech. Dávka má být založena na doporučené dávce pro dospělé a upravena podle tělesného povrchu a tělesné hmotnosti.

Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin je eliminace bleomycinu zpomalená, zvláště při clearance kreatininu < 35 ml/min. Pokyny pro specifické úpravy dávky u takových pacientů neexistují, doporučuje se však následující:

Pacienti se středně závažným renálním selháním (GFR 10 až 50 ml/min) mají dostat 75 % obvyklé dávky v normálním dávkovacím intervalu a pacienti se závažným renálním selháním (GFR méně než 10 ml/min) mají dostat 50 % obvyklé dávky v normálním dávkovacím intervalu. U pacientů s GFR nad 50 ml/min není úprava dávky nutná.

Způsob podání

Intramuskulární a subkutánní injekce

Rozpustit požadovanou dávku v nejvýše 5 ml vhodného rozpouštědla, jako je např. 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného. Pokud se objeví bolest v místě vpichu, je možné přidat do roztoku připraveného k injekci lokální anestetikum (1% roztok lidokainu).

Intravenózní podání

Rozpustit požadovanou dávku v 5 – 1000 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu a pomalu injikovat nebo přidat do běžící infuze.

Intraarteriální podání

Používá se pomalá infuze 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.

Intrapleurální injekce

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

Lokální/intratumorózní injekce

Bleomycin se rozpustí v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na roztok o koncentraci 1 – 3 x 10³ IU/ml.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Akutní plicní infekce nebo závažně snížená funkce plic
- Plicní toxicita spojená s bleomycinem nebo snížená funkce plic, která může znamenat plicní toxicitu spojenou s bleomycinem
- Ataxie-telangiektázie
- Kojení

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů léčených bleomycinem je nutno provádět pravidelnou kontrolu funkce plic, jakož i každý týden rentgenové vyšetření hrudníku. Kontroly mají pokračovat až do 4 týdnů po ukončení léčby a pacienti mají být pod klinickým dohledem po dobu přibližně 8 týdnů.

Při souběžné radioterapii hrudníku se mají vyšetření funkce plic i rentgen hrudníku eventuálně provádět častěji. Vyšetření funkce plic, zejména měření difuze oxidu uhelnatého a vitální kapacity plic, často umožňuje časnou diagnózu plicní toxicity.

Pokud se vyskytne neobjasněný kašel, dušnost nebo bazální krepitace nebo pokud se na rentgenu hrudníku objeví difuzní retikulární kresba, musí být podávání bleomycinu okamžitě přerušeno, dokud se toxicita bleomycinu nevyloučí jako možná příčina. Doporučuje se podání antibiotik a v případě potřeby kortikosteroidů (například intramuskulárně 100 mg hydrokortizonu ve formě natrium-sukcinátu denně po dobu 5 dnů, následované 10 mg prednisolonu 2krát denně).

V případě poškození plic v důsledku podání bleomycinu nemá být bleomycin již nikdy podán (viz bod 4.3).

Plicní toxicita bleomycinu se zdá být závislá na dávce, s dramatickým nárůstem při celkové dávce nad 400×10^3 IU. Celkové dávky nad 400×10^3 IU mají být podávány s velkou opatrností.

Ačkoli plicní toxicita bleomycinu zřetelně roste při celkové dávce 400×10^3 IU, může se rovněž objevit při značně nižší dávce, zvláště u starších pacientů, pacientů se sníženou funkcí jater nebo ledvin, pacientů s preexistujícími plicními onemocněními, po předchozím ozařování plic a u pacientů na kyslíku. V těchto případech je přítomen rizikový faktor pro plicní toxicitu.

U pacientů, kteří byli léčeni bleomycinem, nemá být prováděna vyšetření funkce plic se 100 % kyslíkem. Doporučují se vyšetření funkce plic s 21 % kyslíkem.

Kvůli účinku bleomycinu na plicní tkáň je u pacientů, kteří dostali tento léčivý přípravek, zvýšené riziko rozvoje plicní toxicity, když je během operačního výkonu podán kyslík. Dlouhodobé vystavení velmi vysokým koncentracím kyslíku je známou příčinou poškození plic, po podání bleomycinu se však poškození plic může objevit při koncentracích kyslíku nižších než ty, které jsou obvykle považovány za bezpečné. Optimální vedení operace proto vyžaduje podávání co nejnižší vdechované kyslíkové frakce (FIO₂) kompatibilní s adekvátní oxygenací (viz body 4.5 a 4.8).

Bleomycin je třeba podávat s maximální opatrností u pacientů s karcinomem plic, protože tito pacienti mají zvýšený výskyt plicní toxicity.

Citlivost na bleomycin roste u starších osob.

Plicní toxicita byla pozorována příležitostně i u mladších pacientů, kteří dostávali nízké dávky.

Protože 2/3 podané dávky bleomycinu jsou vylučovány v nezměněné podobě močí, rychlost vylučování je do velmi ovlivněna funkcí ledvin.

Plazmatické koncentrace se výrazně zvyšují, pokud jsou běžné dávky podávány pacientům s poruchou funkce ledvin.

Tento léčivý přípravek nemá být podáván těhotným pacientkám nebo kojícím ženám. Testy na zvířatech ukázaly, že bleomycin může mít podobně jako většina cytostatických léčivých přípravků teratogenní a mutagenní vlastnosti. Proto mají pacienti obou pohlaví až do doby šesti měsíců od ukončení léčby používat účinné antikoncepční prostředky (viz bod 4.6).

Stejně jako jiné cytotoxické léčivé látky může bleomycin u pacientů s rychle rostoucími nádory vyvolat syndrom nádorového rozpadu. Vhodná podpůrná léčba a farmakologická opatření mohou těmto komplikacím zabránit nebo je zmírnit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Digoxin

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

Fenytoin a fosfenytoin

Byly hlášeny případy snížených hladin fenytoinu při současném podání s bleomycinem, což může vést ke zvýšenému riziku exacerpace křečí kvůli poklesu vstřebávání fenytoinu ze zažívacího traktu způsobenému cytotoxickými léčivými přípravky. Na druhou stranou souběžné podávání fenytoinu/fosfenytoinu může zvýšit hepatální metabolismus bleomycinu a vést ke ztrátě cytotoxického účinku.

Současné podávání se proto nedoporučuje.

Vinca alkaloidy

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

Živé vakcíny

Očkování živými vakcínami, jako je např. vakcína proti žluté zimnici, způsobilo závažné a fatální infekce, pokud byla vakcína podána současně s imunosupresivními chemoterapeutiky. Toto riziko je zvýšené u pacientů již imunosuprimovaných v důsledku jejich základního onemocnění. Použijte inaktivovanou vakcínu, pokud existuje (poliomyelitida). Tato kombinace nesmí být podávána.

Nefrotoxické látky, např. cisplatin

Poškození ledvin vyvolané cisplatinou může vést ke snížené clearance bleomycinu. U pacientů, kteří dostávali bleomycin a cisplatinu, byla hlášena zvýšená plicní toxicita, v některých případech fatální.

Kyslík

Podávání kyslíku během anestezie může způsobit plicní fibrózu.

Pacienti, kteří byli léčeni bleomycinem, mají vyšší riziko plicní toxicity, pokud je během operace podáván čistý kyslík. Doporučuje se snížení koncentrace kyslíku během operace i po ní (viz body 4.4 a 4.8).

Radiační terapie

Souběžná radioterapie může zvyšovat riziko výskytu plicní a dermatologické toxicity.

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

Zvýšené riziko plicní toxicity bylo hlášeno při souběžném podání s jinými léčivými látkami s plicní toxicitou, např. karmustinem, mitomycinem C, cyklofosfamidem a methotrexátem.

Cyklosporin, takrolimus

Kombinace s bleomycinem může vést k nadměrné imunosupresi s rizikem lymfoproliferace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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.

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

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. Genetické poradenství se také doporučuje pacientkám, které si přejí mít děti po ukončení léčby.

Antikoncepce u mužů a žen

Muži i ženy mají do doby až šesti měsíců po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se bleomycin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Podávání přípravku Bleomedac je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3) vzhledem k možnému velmi škodlivému účinku na dítě.

Fertilita

Vzhledem k možnosti vzniku ireverzibilní neplodnosti v důsledku léčby bleomycinem je vhodné se před zahájením léčby poradit o konzervaci spermatu.

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 obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Podobně jako většina cytostatických léčivých přípravků může i bleomycin vyvolat jak akutní, tak opožděný toxický účinek.

Akutní příznaky: anorexie, únava, nauzea a horečka.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence v této tabulce jsou definovány s pomocí následující konvence:

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	Frekvence a nežádoucí účinek
Infekce a infestace	<u>Není známo</u> Infekce, sepse
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Méně časté</u> Toxické poškození kostní dřeně, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, krvácení <u>Vzácné</u> Febrilní neutropenie <u>Není známo</u> Pancytopenie, anémie
Poruchy imunitního systému	<u>Časté</u> Hypersenzitivita, idiosynkratická reakce po podání léku, anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	<u>Není známo</u> <u>Parestézie, hyperestézie</u>
Srdeční poruchy	<u>Vzácné</u> Infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční
Cévní poruchy	<u>Vzácné</u> Poškození cév, poruchy průtoku krve mozky, mozková vaskulitida, hemolyticko-uremický syndrom, arteriální trombóza <u>Není známo</u> Hypotenze, hluboká žilní trombóza, Raynaudův fenomén

Třída orgánových systémů	Frekvence a nežádoucí účinek
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Intersticiální pneumonie, plicní fibróza <u>Časté</u> Syndrom akutní respirační tísně, plicní embolie
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Nauzea, zvracení, zánět sliznic, stomatitida, ulcerace sliznic <u>Méně časté</u> Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Vzácné</u> <u>Porucha funkce jater</u>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<u>Velmi časté</u> Flagellate dermatitis, hyperpigmentace, hypertrofie kůže, hyperkeratóza, erytém, vyrážka, strie na kůži, puchýře, poškození nehtů, alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<u>Není známo</u> Myalgie, bolest končetin, sklerodermie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Není známo</u> Abnormální spermatozoa
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Lokální otoky (konečky prstů a místa citlivá na tlak) <u>Časté</u> Horečka <u>Vzácné</u> Po intrakavitárním podání: hypotenze, hyperpyrexie <u>Velmi vzácné</u> Syndrom nádorového rozpadu <u>Není známo</u> Bolest v místě vpichu, tromboflebitida v místě infuze
Vyšetření	<u>Velmi časté</u> Úbytek hmotnosti

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému

Bleomycin zřejmě nemá žádné vlastnosti, které by vyvolávaly významný útlum kostní dřeně. Může se objevit mírná trombocytopenie, která rychle odeznívá po ukončení léčby. Ta je důsledkem zvýšené spotřeby trombocytů a nemůže být připisována jejich snížené tvorbě.

Poruchy imunitního systému

Závažné hypersenzitivní/idiosynkratické reakce podobné klinickému obrazu anafylaxe byly pozorovány přibližně u 1 % pacientů, zejména u pacientů s lymfomem.

Anafylaktické reakce mohou být okamžité nebo opožděné o několik hodin a obvykle se objevují po podání první nebo druhé dávky. Příznaky zahrnují hypotenzi, duševní zmatenosti, horečky, zimnici, sípání a mohou být smrtelné. Léčba je symptomatická a zahrnuje volumexpanzi, léky na zvýšení tlaku, antihistaminika a kortikosteroidy.

Cévní poruchy

U pacientů s Hodgkinovou chorobou, kteří byli léčeni vysokými počátečními dávkami, byly popsány epizody hypotenze. Může se objevit arteriální hypotenze a žilní okluze.

Poškození krevních cév (např. infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, poruchy průtoku krve v mozku, zánět krevních cév v mozku, hemolyticko-uremický syndrom, Raynaudův fenomén).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je intersticiální pneumonie, která se může objevit během léčby bleomycinem nebo ve vzácných případech po jejím ukončení. Intersticiální pneumonie se vyskytuje

přibližně u 10 % pacientů léčených bleomycinem. Pneumonie vyvolaná bleomycinem může vést ve vzácných případech k plicní fibróze a způsobila úmrtí u přibližně 1 % pacientů léčených bleomycinem.

Riziko plicní toxicity roste s kumulativními dávkami. Plicní toxicita se může objevit již při velmi nízkých kumulativních dávkách u starších pacientů, pacientů po radioterapii hrudníku nebo pacientů na kyslíku.

Zdá se, že pacienti, jimž byl bleomycin podán předoperačně, mají vyšší riziko vzniku plicní toxicity. Během operace a po ní se doporučuje snížit koncentraci podaného kyslíku, pokud je použit kyslík v koncentraci vyšší než 21 % (viz body 4.4 a 4.5).

V plicích dochází k cévním změnám, které částečně ovlivňují pružnost cévní stěny.

Pokud se vyskytne neobjasněný kašel, dušnost, bazální krepitace nebo rentgen hrudníku zobrazuje difuzní retikulární kresbu, je kterýkoli z těchto příznaků důvodem pro přerušení podávání bleomycinu, dokud se toxicita bleomycinu nevyloučí jako příčina. Pro plicní toxicitu související s bleomycinem není k dispozici specifická léčba. V některých případech byl popsán příznivý vliv léčby kortikosteroidy.

Gastrointestinální poruchy

U většiny pacientů (až 50 % pacientů), kteří prodělali kompletní léčbu bleomycinem, se objevilo poškození sliznic nebo kůže (viz odstavec **Poruchy kůže a podkožní tkáně** v bodě 4.8). Ulcerace sliznic může být silnější, pokud je bleomycin kombinován s radioterapií nebo s jinými léčivými přípravky s toxickým působením na sliznice.

Mohou se vyskytnout gastrointestinální nežádoucí účinky, jako např. nauzea, zvracení, ztráta chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti a zánět sliznic (mukositida, stomatitida), především při vysokých dávkách. Mohou být užitečná antiemetika. Stomatitida je zřídka závažná a obvykle odezní po ukončení léčby. Ztráta chuti k jídlu a úbytek hmotnosti jsou běžné a mohou přetrvávat ještě dlouhou dobu po ukončení léčby.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

U většiny pacientů (až 50 % pacientů), kteří prodělali kompletní léčbu bleomycinem, se objevilo poškození kůže nebo sliznic (viz odstavec **Gastrointestinální poruchy** v bodě 4.8). Tyto nežádoucí účinky se obvykle objeví ve druhém nebo třetím týdnu léčby a jsou obvykle, i když ne vždy, reverzibilní.

Pigmentace kůže připomínající stopy po mrskání (flagelace) je formou lokalizované kožní hyperpigmentace, která se objevuje u 8 až 38 % pacientů léčených bleomycinem. Léze jsou závislé na dávce a projevují se jako lineární svědící hyperpigmentace. Ztlustění kůže, hyperkeratóza, zčervenání, citlivost a otok bříšek prstů, erytém a exantém, především na rukou a nohou, strie, puchýře, změny nehtů, otoky míst citlivých na tlak, jako jsou např. lokty, a vypadávání vlasů jsou zřídka závažné a obvykle odezní po ukončení léčby.

U pacientů léčených bleomycinem byla také hlášena sklerodermie.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Během chemoterapie bleomycinem a bezprostředně po ní se mohou objevit aneuploidní spermatozoa.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Za 2 až 6 hodin po podání první injekce se může objevit horečka (viz odstavec **Poruchy imunitního systému** v bodě 4.8). Pokud horečka přetrvává, může být nezbytné podat antipyretika. Četnost horečky klesá s podáním následujících injekcí.

Po intravenózním podání se může objevit tromboflebitida v místě infuze, po intravenózním nebo intrakavitárním podání se může objevit bolest v místě vpichu injekce nebo v oblasti tumoru.

Jestliže je bleomycin podáván jako součást chemoterapeutického dávkovacího režimu obsahujícího více léků, toxicitu bleomycinu je nutno brát v úvahu při výběru a dávkování dalších cytostatických léčivých přípravků s podobnou toxicitou.

Při podávání bleomycinu s dalšími cytostatickými léčivými přípravky mohou být nutné změny dávkovacích schémat a úpravy dávek.

Po intravenózních injekcích vyšších než doporučených dávek byly hlášeny akutní reakce s hyperpyrexii a kardiopulmonálním kolapsem.

Po intrakavitárním podání bleomycinu byla vzácně hlášena hypotenze, hyperpyrexie a případy úmrtí souvisejícího s lékem.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Neexistuje žádné specifické antidotum. Akutní reakce po předávkování sestávají z hypotenze, horečky, zrychleného tepu a obecných příznaků šoku. Léčba je symptomatická s pečlivým monitorováním plicních funkcí a hematologických parametrů.

Při respiračních komplikacích má být pacient léčen kortikosteroidy a širokospektrými antibiotiky. Plicní reakce na předávkování (fibróza) obvykle nejsou reverzibilní, pokud nejsou diagnostikovány v časném stádiu. Bleomycin není dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytotoxická antibiotika, ATC kód: L01DC 01.

Bleomycin patří do skupiny cytostatických antibiotik: jedná se o směs strukturálně příbuzných, alkalických, ve vodě rozpustných glykopeptidových antibiotik s cytostatickým účinkem. Účinek bleomycinu spočívá v interkalaci do jednořetězcové a dvouřetězcové 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. Buňky ve fázi G2 a M buněčného cyklu jsou nejsenzitivnější.

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, jakož i v normálních nádorových tkáních, jsou časté chromozomální abnormality jako fragmentace, chromatidové zlomy a translokace.

Diferencovanější nádory obvykle reagují lépe než nádory anaplastické.

Enzymatické odbourávání bleomycinu probíhá především v plazmě, játrech a dalších orgánech a v menší míře v kůži a plicích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bleomycin se podává parenterálně. Po intrapleurálním nebo intraperitoneálním podání je bleomycin absorbován systémově. Po intrapleurálním podání je přibližně 45 % absorbováno do krevního oběhu. Po intramuskulární injekci 15×10^3 IU bylo u člověka dosaženo maximální plazmatické koncentrace 1 IU/ml po 30 minutách po podání. Po intravenózní injekci 15×10^3 IU/m² byla u člověka maximální plazmatická koncentrace 1 – 10 IU/ml.

Při kontinuální infuzi 30×10^3 IU bleomycinu denně po dobu 4 až 5 dnů byla průměrná plazmatická koncentrace v rovnovážném stavu 1 – 3 IU/ml.

Distribuce

Po parenterálním podání je bleomycin distribuován především do kůže, plic, ledvin, peritonea a lymf. V kostní dřeni se nacházejí pouze nízké koncentrace. Bleomycin nepřestupuje hematoencefalickou bariéru v případě, že jsou neporušené mozkomíšni pleny. Distribuční objem bleomycinu je přibližně 17,5 l/m². Bleomycin prostupuje placentou.

Vazba bleomycinu na plazmatické proteiny je minimální.

Biotransformace

Biotransformace bleomycinu není zcela známa.

Bleomycin je inaktivován prostřednictvím enzymatického odbourávání ve formě hydrolyzy především v plazmě, játrech a dalších orgánech, méně pak v kůži a plicích.

Eliminace

Po intravenózním podání bolusové injekce je clearance rychlá a probíhají dvě fáze eliminace. Krátká počáteční fáze ($t_{1/2\alpha}$; 24 min.) je následována delší terminální fází ($t_{1/2\beta}$; 2 – 4 hodiny). Po i.v. bolusové injekci 15 x 10³ IU/m² je vrcholová plazmatická koncentrace bleomycinu 1 – 10 µg/ml. Po kontinuální i.v. infuzi se může eliminační poločas zvýšit na přibližně 9 hodin.

Přibližně 2/3 podaného množství bleomycinu jsou vylučovány v nezměněné podobě močí. Rychlost vylučování je do velké míry ovlivněna funkcí ledvin.

Plazmatické koncentrace se výrazně zvyšují, pokud jsou běžné dávky podávány pacientům s poruchou funkce ledvin.

Bleomycin nelze dobře odstranit dialýzou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na základě svých farmakologických vlastností má bleomycin mutagenní, kancerogenní a teratogenní účinky, které mohou být prokázány v příslušných experimentálních systémech.

Mutagenní účinky u člověka jsou očekávány při klinicky významných hladinách expozice.

S ohledem na reprodukční toxicitu byly pozorovány různé účinky u myši a potkanů. U králíků nebyla pozorována teratogenita. U myši byly samičí pohlavní buňky citlivější na cytotoxické a mutagenní účinky bleomycinu než samčí pohlavní buňky.

Chromozomální abnormality byly pozorovány v buňkách kostní dřene u lidí. Výsledný účinek na embryonální/fetální vývoj u člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Roztoky přípravku Bleomedac se nesmí mísit s roztoky obsahujícími esenciální aminokyseliny, riboflavin, kyselinu askorbovou, dexamethason, aminofylin, furosemid, karindacilin, sodnou sůl cefalotinu, terbutalin, hydrokortizon, karbenicilin, nafcilin, benzylpenicilin, cefazolin, methotrexát a mitomycin, z důvodu chemicko-farmaceutických nebo fyzikálních inkompatibilit.

Látky sulfhydrylového typu (např. glutathion) eliminují účinky bleomycinu.

Protože bleomycin tvoří chelátové komplexy s bivalentními a trivalentními kationty, nesmí se mísit s roztoky, které obsahují takové 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

3 roky.

Po rekonstituci:

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci v lahvičce byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 – 8°C a na dobu 72 hodin při 25 °C.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána na dobu 72 hodin při 25 °C ve skleněných lahvičkách nebo polypropylenových stříkačkách.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím odpovědností uživatele, a normálně by doba uchovávání neměla přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C, pokud rekonstituce/naředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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 velikost balení

10ml injekční lahvičky z bezbarvého skla typu I uzavřené butylovou pryžovou zátkou s víčkem z hliníku (vnitřní uzávěr) a polypropylenu (zelené vnější víčko).

Velikost balení: 1 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové použití. Nepoužitou část zlikvidujte.

Intravenózní injekce

Rekonstituuje obsah injekční lahvičky v 5 – 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.

Intravenózní infuze

Rekonstituuje obsah injekční lahvičky v 200 – 1000 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného .

Intramuskulární a subkutánní injekce

Rekonstituuje obsah bleomycin 15000 IU injekční lahvičky v 1 – 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Pokud se objeví bolest v místě vpichu, je možné přidat do roztoku připraveného k injekci lokální anestetikum.

Intraarteriální podání

Používá se pomalá infuze 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.

Intrapleurální podání

60 x 10³ IU bleomycinu se rekonstituuje ve 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.

Lokální/intratumorózní injekce

Bleomycin se rekonstituuje v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného, aby se dosáhlo koncentrace 1 – 3 x 10³ IU/ml.

Bezpečné zacházení s přípravkem

Vyžaduje se obvyklá opatrnost při přípravě a podávání cytostatických léčivých přípravků. Prostudujte si příslušné pokyny o bezpečném nakládání s antineoplastickými léčivými přípravky s ohledem na informace o bezpečnosti a likvidaci.

Příprava roztoku musí být prováděna speciálně vyškoleným personálem. Těhotné ženy je třeba upozornit, aby se vyvarovaly zacházení s cytotoxickými látkami. Příprava roztoku musí probíhat za aseptických podmínek a ve vyhrazeném prostoru. V uvedeném prostoru je zakázáno kouření, konzumace stravy nebo pití. Ochranná opatření spočívají v použití ochranných rukavic, masky, ochranných brýlí a ochranného oděvu. Doporučuje se použití boxu s laminárním prouděním (LAF). Během podání přípravku se mají používat ochranné rukavice. Postupy pro likvidaci přípravku a odpadu musí vzít v úvahu cytotoxickou povahu této látky. Musí se zabránit přímému kontaktu s pokožkou, očima a sliznicemi. Pokud dojde k přímému kontaktu, okamžitě postižená místa důkladně omyjte vodou. K očištění pokožky se může použít mýdlo. S výkaly a zvratky se musí zacházet opatrně.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/298/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. června 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 26.11.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

19.10.2022