

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bleomycin medac, 15 000 RÜ süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 10 ml viaal sisaldab 15 000 RÜ (Ph.Eur.) bleomütsiinsulfaati.
1 mg kuiva pulbrit vastab vähemalt 1500 RÜ (Ph.Eur.).

1 Ü (USP) vastab 1000 RÜ-le (Ph.Eur.).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge või kollakasvalge paakunud pulber pitseeritud viaalides.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kombinatsioonis teiste tsütostaatiliste ravimite ja/või kiiritusraviga järgmiste kasvajate raviks:

- pea- ja kaelapiirkonna, välissuguelundite ja emakakaela lamerakk-kartsinoom;
- Hodgkini lümfoom;
- keskmise ja kõrge maliigsusastmega mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel;
- munandivähk (seminoom ja mitteseminoom);
- pahaloomuliste protsessidega seotud pleuraefusiooni pleuraõõnesisene ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Hoiatus

Kõigi ravinäidustuste korral on annustamise ühikud antud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ) ja mitte milligrammides. Mõnede haiglate ravijuhistes võib ühikuna olla kasutusel „mg“ „ühikute“ (Ü või RÜ) asemel. See mg väärtus viitab mg-aktiivsusele, mitte mg kuivainele, sest need peegeldavad erinevaid väärtusi.

Soovitav on eirata annustamist mg-ühikutes ja tegelikult kasutada annustamist rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), nagu on kirjeldatud asjakohaste ravinäidustuste juures käesolevas ravimi omaduste kokkuvõttes.

Palun pange tähele, et 1 mg kuivainele vastab vähemalt 1500 RÜ (vt lõik 2). Siinkohal soovitus rangelt seda kurssi **mitte kasutada**, sest erinevused mg-aktiivsuse ja mg kuivaine vahel võivad põhjustada üleannustamist. Seda ravimpreparaati tohib seetõttu välja kirjutada ainult rahvusvahelistes ühikutes (RÜ).

Bleomütsiini tohib kasutada ainult kasvajakasvatuste ravimite kasutamisele spetsialiseerunud arsti rangeima järelevalve all, eelistatult sellise ravi kogemusega haiglas.

Bleomütsiini võib manustada intravenoosselt, intramuskulaarselt, intrapleuraalselt, intraperitoneaalselt, intraarteriaalselt või subkutaanselt. Mõnikord võib olla näidustatud lokaalne manustamine otse tuumorisse.

Annus ja süstevahelised intervallid sõltuvad näidustusest, manustamisviisist, patsiendi vanusest ja seisundist. Annust on soovitatav kohandada patsiendi kehapinnale.

Lamerakk-kartsinoom

- Intramuskulaarse või intravenoosse süstena $10...15 \times 10^3 \text{ RÜ/m}^2$ üks või kaks korda nädalas. Ravi võib jätkata sellele järgnevatel nädalatel või, mis on sagedasem, 3...4-nädalaste intervallidega, kuni kumulatiivse koguanuseni $400 \times 10^3 \text{ RÜ}$.
- Intravenoosse infusioonina kestusega 6...24 tundi $10...15 \times 10^3 \text{ RÜ/m}^2$ ööpäevas 4...7 järjestikusel päeval iga 3...4 nädala järel. Kõige usaldusväärsem näitaja individuaalse maksimaalse talutava annuse hindamisel on stomatiidi teke.

Munandivähk

- Intramuskulaarse või intravenoosse süstena $10...15 \times 10^3 \text{ RÜ/m}^2$ üks kuni kaks korda nädalas. Ravi võib jätkata sellele järgnevatel nädalatel või, mis on sagedasem, 3...4-nädalaste intervallidega kuni kumulatiivse koguanuseni $400 \times 10^3 \text{ RÜ}$.
- Intravenoosse infusioonina kestusega 6...24 tundi $10...15 \times 10^3 \text{ RÜ/m}^2$ ööpäevas 5...6 järjestikusel päeval iga 3...4 nädala järel. Kõige usaldusväärsem näitaja individuaalse maksimaalse talutava annuse hindamisel on stomatiidi teke.

Pahaloomulised lümfoomid (Hodgkini, mitte-Hodgkini)

- Monoteraapiana kasutades on soovitatav annus $5...15 \times 10^3 \text{ RÜ}$ üks kuni kaks korda nädalas, kuni koguanuseni $225 \times 10^3 \text{ RÜ}$.

Lümfoomipatsientidel tuleb anafülaktilise reaktsiooni suurenenud riski tõttu ravi alustada väiksemate annustega (nt $2 \times 10^3 \text{ RÜ}$).

Kui 4-tunnise jälgimise jooksul ei teki ägedat reaktsiooni, võib jätkata tavalise annustamisskeemiga.

Pahaloomuliste protsessidega seotud pleuraefusiooni pleuraõõnesisene ravi

Bleomütsiini monoteraapia üksikannusega kuni $60 \times 10^3 \text{ RÜ}$ intrapleuraalselt. Detailsemaid juhiseid leiab kirjandusest.

Pärast pleuraõõne dreeneerimist manustatakse läbi dreenaarõõla või kanüüli $60 \times 10^3 \text{ RÜ}$ bleomütsiini, mis on lahustatud 100 ml 0,9%-lises (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahuses. Dreenaarõõl või kanüül eemaldatakse pärast manustamist. Vajaduse korral võib manustamist korrata.

Koguanuse (kehapindala, neerufunktsioon, kopsufunktsioon) arvutamisel tuleb arvestada, et imendub ligikaudu 45% Bleomycin medac'ist.

Kombineeritud ravi

Detailsemad raviskeemid, mida kasutatakse spetsiifilistel näidustustel, võib leida kirjandusest.

Bleomütsiini kasutamisel kombineeritud ravis võib vajalik olla annust kohandada.

Bleomütsiini kasutamisel kombineerituna kiiritusraviga suureneb limaskestade kahjustuse risk. Sel põhjusel võib olla vajalik bleomütsiini annust vähendada.

Bleomütsiini kasutatakse tihti mitut ravimit sisaldavates kemoteraapia skeemides (nt lamerakk-kartsinoomi, munandivähi ja lümfoomi ravis).

Sarnase toksilisusega ravimite kombineeritud raviskeemi valimisel ja annustamisel tuleb arvestada bleomütsiini toksilisust limaskestale.

Eakad

Bleomütsiini koguannust tuleb eakatel patsientidel vähendada järgnevalt:

Vanus (aastates)	Koguannus (RÜ)	Annus nädalas (RÜ)
≥ 80	100 x 10 ³ RÜ	15 x 10 ³ RÜ
70...79	150...200 x 10 ³ RÜ	30 x 10 ³ RÜ
60...69	200...300 x 10 ³ RÜ	30...60 x 10 ³ RÜ
< 60	400 x 10 ³ RÜ	30...60 x 10 ³ RÜ

Lapsed

Kuni ei ole saadaval rohkem informatsiooni, tohib lastele bleomütsiini manustada vaid erandjuhtudel ja spetsiaalsetes keskustes. Annustamisel tuleb lähtuda täiskasvanutele soovitatavatest annustest, mis on kohandatud kehapindalale ja kehakaalule.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, eriti kui kreatiniini kliirens on < 35 ml/min, on bleomütsiini eliminatsioon aeglustunud. Kuigi puuduvad spetsiaalsed annuse kohandamise juhised sellistele patsientidele, on soovitatud järgnevat:

Mõõduka neerupuudulikkusega patsiendid (GFR 10 kuni 50 ml/min) peavad saama 75% tavalisest annusest manustatuna tavaliste intervallidega ja raske neerupuudulikkusega patsiendid (GFR vähem kui 10 ml/min) peavad saama 50% tavalisest annusest manustatuna tavaliste intervallidega. Patsientidel, kellel GFR on rohkem kui 50 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Manustamisviis

Intramuskulaarne ja subkutaanne süste

Lahustada vajalik annus maksimaalselt 5 ml-s sobivas lahustis, nt 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahuses. Kui süstekohal tekib valu, võib lahusele lisada süstitavat lokaalanesteetikumi (1% lidokaiini lahus).

Intravenoosne manustamine

Lahustada vajalik annus 5...1000 ml-s 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahuses ja süstida aeglaselt või lisada infusioonile.

Intraarteriaalne manustamine

Kasutada aeglast infusiooni 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahusega.

Intrapleuraalne süste

Lahustada 60 x 10³ RÜ 100 ml-s 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahuses.

Lokaalsed/intratamuraalsed süsted

Bleomütsiin lahustatakse 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahuses kontsentratsioonini 1...3 x 10³ RÜ/ml lahuses.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Äge kopsuinfektsioon või raske kopsufunktsiooni kahjustus.
- Bleomütsiinist tingitud kopsu toksilisus või kopsufunktsiooni kahjustus, mis võib viidata bleomütsiiniga seotud kopsu toksilisusele.
- Teleangiektaasataksia.
- Imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bleomütsiiniga ravitavatel patsientidel tuleb regulaarselt hinnata kopsufunktsiooni ja teha iga nädal rindkere röntgenülesvõtteid. Seda tuleb teha kuni 4 nädalat pärast ravi lõppemist ja patsiente tuleb kliiniliselt jälgida kuni ligikaudu 8 nädalat.

Samaaegse rindkere kiiritusravi korral tuleb kopsu uuringut või rindkere röntgenülesvõtet võimaluse korral teha sagedamini. Kopsufunktsiooni uuring, eriti süsinikmonooksiidi difusiooni ja vitaalkapatsiteedi mõõtmine võimaldab sageli varakult diagnoosida kopsu toksilisust.

Teadmata põhjusega köha, düspnoe või basaalsete räginate tekkimisel või kui rindkere ülesvõte näitab difuusset retikulaarset tihenemist, tuleb otsekohe lõpetada bleomütsiini manustamine, kuni bleomütsiini toksilisus on võimalike põhjuste seast välja lülitatud. Soovitatav on antibiootikumide ja vajadusel kortikosteroidide manustamine (nt intramuskulaarselt 100 mg hüdrokortisoonnaatriumsuksinaati üks kord ööpäevas viie päeva jooksul, millele järgneb 10 mg prednisolooni 2 korda ööpäevas).

Juhul kui kopsukahjustus on tekkinud bleomütsiini tagajärjel, ei või bleomütsiini rohkem manustada (vt lõik 4.3).

Bleomütsiini kopsutoksilisus näib olevat annusest sõltuv ja see suureneb märgatavalt koguannuse 400×10^3 RÜ ületamisel. Koguannuseid üle 400×10^3 RÜ tuleb manustada suure ettevaatusega.

Kuigi bleomütsiini toksilisus kopsudele tõuseb järsult alates koguannusest 400×10^3 RÜ, võib see avalduda ka märkimisväärselt väiksema annuse juures, eriti eakatel patsientidel, maksa- või neerufunktsiooni langusega patsientidel, varasema kopsuhaiguse korral, eelneva kopsude kiiritusravi korral ja hapnikuravi saavatel patsientidel. Neil juhtudel esineb kopsu toksilisuse risk.

Bleomütsiinravi saanud patsientidele ei tohi kopsufunktsiooni uuringut teha 100% hapnikuga. Kopsufunktsiooni uuringul on soovitatav kasutada 21% hapnikku.

Kui operatsiooni ajal manustatakse hapnikku, on bleomütsiinravi saanud patsientidel selle ravimi toime tõttu kopsukoele suurem risk kopsu toksilisuse tekkeks. Pikaajaline ekspositsioon väga suurtes kontsentratsioonides hapnikule on tuntud kopsukahjustuse põhjus, kuid pärast bleomütsiini manustamist võib kahjustus tekkida isegi väiksemate hapniku kontsentratsioonide juures kui tavaliselt ohutuks peetavad kontsentratsioonid. Seetõttu on operatsiooni ajal optimaalne manustada väikseima kontsentratsiooniga hapnikku (FIO₂), mis tagab adekvaatse oksügenisatsiooni (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Kopsuvähiga patsientidel tuleb bleomütsiini kasutada äärmise ettevaatusega, kuna neil patsientidel on suurenenud kopsu toksilisuse esinemissagedus.

Tundlikkus bleomütsiini suhtes suureneb eakatel inimestel.

Kopsutoksilisust on aeg-ajalt täheldatud ka väiksemaid annuseid saavatel noortel patsientidel.

Kuna 2/3 manustatud bleomütsiini annusest eritub muutumatul kujul uriiniga, on eritumise kiirus suuresti seotud neerufunktsiooniga.

Kui neerufunktsiooni häirega patsientidele manustatakse tavalisi annuseid, suurenevad plasma kontsentratsioonid olulisel määral.

Seda ravimit ei tohi manustada rasedatele või rinnaga toitvatele naistele. Loomkatsed on näidanud, et sarnaselt enamusele tsüstostaatikumidele võib bleomütsiin omada teratogeenset ja mutageenset toimet. Seetõttu peavad nii mees- kui naissoost patsiendid kuni kuus kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Nagu teised tsütotoksilised toimeained, võib bleomütsiin kiiresti kasvavate kasvajatega patsientidel vallandada tuumori lüüsi sündroomi. Sobiv toetav ravi ja farmakoloogilised meetmed võivad neid tüsistusi ära hoida või leevendada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Digoksiin

On teatatud digoksiini toime vähenemise juhtudest, mis olid tingitud suukaudse biosaadavuse vähenemisest kombineeritud kasutamisel koos bleomütsiiniga.

Fenütoiin ja fosfoteniin

On teateid fenütoiini taseme langusest kombineeritud kasutamisel koos bleomütsiiniga. See võib suurendada krambihogude ägenemise riski, mis on tingitud tsütotoksilise ravimi tõttu fenütoiini imendumise vähenemisest seedimisel. Teiselt poolt võib samaaegne fenütoiini/fosfoteniini manustamine suurendada bleomütsiini metabolismi maksas, mille tulemusel selle kasvajakvastane efektiivsus väheneb. Seega ei ole samaaegne kasutamine soovitatav.

Vinka-alkaloidid

Munandivähiga patsientidel, kes saavad kombineeritud ravi bleomütsiini ja vinka-alkaloididega, on kirjeldatud Raynaud' tõve meenutatavat sündroomi: perifeersetes kehaosades isheemiat, mis võib viia nekroosi tekkeni (sõrmed, varbad, nina).

Elusvaktsiinid

Elusvaktsiinidega immuniseerimine (nt kollapalaviku vaktsiin) immunosupressiivse kemoterapia ajal on põhjustanud raskeid ja fataalseid infektsioone. Seda kombinatsiooni ei tohi kasutada.

Risk on suurem patsientidel, kes on juba immunosupresseeritud põhihaiguse tõttu. Tuleb kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit).

Nefrotoksilised ained, nt tsisplatiin

Tsisplatiini poolt indutseeritud neerukahjustus võib aeglustada bleomütsiini kliirensit. Bleomütsiin- ja tsisplatiinravi saanud patsientidel on teatatud suurenenud kopsu toksilisuse juhtudest, mis mõnedel juhtudel on olnud fataalsed.

Hapnik

Hapniku manustamine anesteesia ajal võib põhjustada kopsufibroosi.

Bleomütsiinravi saanud patsientidel on suurenenud risk kopsu toksilisuseks, kui operatsiooni ajal manustatakse puhast hapnikku. Operatsiooni ajal ja postoperatiivsel perioodil on soovitatav hapniku kontsentratsiooni vähendada (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kiiritusravi

Samaaegne kiiritusravi võib tõsta kopsu ja naha toksilisuse avaldumise riski.

Eelnev või samaaegne rindkere kiiritusravi on tähtis riskifaktor, mis võib tõsta kopsude toksilisuse juhtude esinemissagedust ja raskust.

Samaaegsel manustamisel koos teiste kopsudele toksiliste toimeainetega, nt karmustiin, mitomütsiin-C, tsüklofosfamiid ja metotreksaat on teatatud kopsu toksilisuse riski suurenemist.

Tsüklosporiin, takroliimus

Kombinatsioon bleomütsiiniga võib põhjustada liigset immunosupressiooni koos lümfoproliferatsiooni riskiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bleomütsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Loomkatsetele ja ravimi farmakoloogilisele tõhususele tuginedes on võimalik embrüo ja loote kahjustuse risk.

Bleomycin medac'it ei tohi kasutada raseduse ajal, eriti esimese trimestri jooksul, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi bleomütsiiniga.

Kui rasedus tekib ravi ajal, tuleb patsienti informeerida riskidest sündimata lapsele ja jälgida teda hoolikalt. Tuleb kaaluda geneetilise konsultatsiooni võimalust. Geneetilist konsultatsiooni soovitatakse

ka patsientidele, kes soovivad saada lapsi pärast ravi lõppu.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Nii mees- kui naissoost patsiendid peavad kasutama adekvaatset rasestumisvastast meetodit kuni kuus kuud pärast ravi lõpetamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas bleomütsiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Võimaliku väga tugeva kahjustava toime tõttu lapsele on Bleomycin medac rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Võimaliku pöördumatu infertiilsuse tõttu pärast bleomütsiinravi tuleb enne ravi alustamist soovitada sperma säilitamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned kõrvaltoimed nagu iiveldus, oksendamine ja väsimus võivad kaudselt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Sarnaselt suuremale osale tsüstostaatilistele ravimitele võib bleomütsiin põhjustada nii ägedat kui ka hilinenud toksilist toimet.

Ägedad sümptomid: isutus, väsimus, iiveldus ja palavik.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis esitatud esinemissagedused põhinevad järgmisel konventsioonil.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus ja kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	<u>Teadmata</u> Infektsioon, sepsis
Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt</u> Luuüditoksilisus, leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, verejooks <u>Harv</u> Febriilne neutropeenia <u>Teadmata</u> Pantsütopeenia, aneemia
Immuunsüsteemi häired	<u>Sage</u> Ülitundlikkus, idiosünkraatiline ravimireaktsioon, anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetuse ja toitumishäired	<u>Väga sage</u> Söögiisu vähenemine
Närvisüsteemi häired	<u>Teadmata</u> Paresteesia, hüperesteesia
Südame häired	<u>Harv</u> Müokardiinfarkt, südame isheemiatõbi
Vaskulaarsed häired	<u>Harv</u> Veresoonte vigastus, aju verevarustuse häired, tserebraalne

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus ja kõrvaltoimed
	vaskuliit, hemolüütilis-ureemiline sündroom, arteriaalne tromboos <u>Teadmata</u> Hüpotensioon, süvaveenitromboos, Raynaud' sündroom
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Väga sage</u> Interstitsiaalne pneumoonia, kopsufibroos <u>Sage</u> Äge respiratoorse distressi sündroom, kopsuemboolia
Seedetrakti häired	<u>Väga sage</u> Iiveldus, oksendamine, limaskestapõletik, stomatiit, limaskesta haavandumine <u>Aeg-ajalt</u> Diarröa
Maksa ja sapiteede häired	<u>Harv</u> Maksakahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Väga sage</u> Flagellatiivne dermatiit, hüperpigmentatsioon, naha hüpertroofia, liigsarvestus, punetus, lööve, naha striiad, villid, küünte kahjustused, alopeetsia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<u>Teadmata</u> Müalgia, jäsemevalu, skleroderma
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Teadmata</u> Spermatosoidide anomaaliad
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Väga sage</u> Paikne turse (sõrmeotsad ja survetundlikud kohad) <u>Sage</u> Pürektsia <u>Harv</u> Pärast intrakavitaarset manustamist: hüpotensioon, hüperpürektsia <u>Väga harv</u> Tuumori lüüsi sündroom <u>Teadmata</u> Valu süstekohas, tromboflebiit süstekohas
Uuringud	<u>Väga sage</u> Kehakaalu vähenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vere ja lümfisüsteemi häired

Bleomütsiinil ei näi olevat olulist lüüdi pärssivat toimet. Võib tekkida kerge trombotsütopeenia, mis möödub kiiresti pärast ravi lõppu. Põhjuseks on trombotsüütide kasutamise suurenemine, mitte trombotsüütide tootmise vähenemine.

Immuunsüsteemi häired

Ligikaudu 1%-l patsientidest, peamiselt lümfoomi diagnoosiga patsientidel, on täheldatud kliinilisele anafülaksiale sarnanevaid raskeid ülitundlikkus-/idiosünkraatilisi reaktsioone.

Anafülaktilised reaktsioonid võivad tekkida kohe või mitu tundi hiljem, ja tavaliselt tekib see pärast esimest või teist annust. Sümptomid on hüpotensioon, vaimne segasus, palavik, külmavärinad, vilisev hingamine ja see võib olla fataalne. Ravi on sümptomaatiline ja hõlmab plasmamahu suurendamist, vasopressiivsete ainete, antihistamiinikumide ja kortikosteroidide manustamist.

Vaskulaarsed häired

Suurte algannustega ravitud Hodgkini tõvega patsientidel on kirjeldatud hüpotensiooni episoode. Võib tekkida arteriaalne hüpotensioon ja veenioklusioon.

Veresoonte kahjustus (nt südame infarkt, südame isheemiatõbi, aju verevarustuse häired, aju veresoonte põletik, hemolüütilis-ureemiline sündroom, Raynaud' sündroom).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Kõige raskem kõrvaltoime on interstitsiaalne pneumoonia, mis võib tekkida ravi ajal bleomütsiiniga või mõnel juhul pärast ravi lõppu. Interstitsiaalne pneumoonia tekib ligikaudu 10% bleomütsiiniga ravitavatest patsientidest. Bleomütsiini põhjustatud pneumoonia võib üksikjuhtudel viia kopsufibroosi kujunemiseni ja on olnud surma põhjuseks ligikaudu 1% bleomütsiiniga ravitud patsientidest.

Toksilisuse risk kopsudele suureneb koos koguanusega. Eakatel patsientidel, rindkere kiiritusravi saanud patsientidel või hapnikuravi saavatel patsientidel võib toksilisus kopsudele tekkida juba väga väikese koguanuse korral.

Arvatakse, et patsientidel, kellele manustati bleomütsiini enne operatsiooni, oli suurenenud risk kopsutoksilisuse kujunemiseks. Soovitav on vähendada manustatava hapniku kontsentratsiooni operatsiooni ajal ja pärast operatsiooni, kui kasutusel on suurema kontsentratsiooniga hapnik kui 21% (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kopsus tekivad vaskulaarsed muutused, mis mõjutavad osaliselt veresoonte seinte elastsust. Teadmata põhjusega kõha, düspnoe, basaalsete räginate tekkimisel või kui rindkere ülesvõte näitab difuuset retikulaarset tihenemist, on iga sümptom neist põhjuseks lõpetada bleomütsiini manustamine, kuni bleomütsiini toksilisus on võimaliku põhjusena välistatud. Bleomütsiinist tingitud kopsu toksilisusele puudub spetsiifiline ravi. Mõnel juhul on kirjeldatud positiivset toimet pärast kortikosteroidravi.

Seedetrakti häired

Enamikul patsientidest (kuni 50% patsientidest), kes läbisid täieliku ravikuuri bleomütsiiniga, tekkis limaskesta või naha kahjustus (vt lõigu 4.8 alalõik **Naha ja nahaaluskoe kahjustused**). Limaskestade haavandumist võib potentseerida bleomütsiini kombineerimine kiiritusraviga või teiste limaskestadele toksilist toimet omavate ravimitega.

Seedetrakti kõrvaltoimed nagu iiveldus, oksendamine, söögiisu kaotus, kehakaalu langus ja limaskestade põletik (mukosiit, stomatiit) võivad tekkida peamiselt suurte annuste juures. Võib kasutada antiemeetilisi ravimeid. Stomatiit on harva raske ja tavaliselt möödub pärast ravi lõppu. Söögiisu kadu ja kehakaalu vähenemine on sagedased ja võivad jätkuda pikka aega pärast ravi lõppu.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Enamikul patsientidest (kuni 50% patsientidest), kes läbisid täieliku ravikuuri bleomütsiiniga, tekkis seedetrakti häireid (vt lõigu 4.8 alalõik **Seedetrakti häired**). Need kõrvaltoimed tekivad tavaliselt teisel või kolmandal ravinädalal ja on tavaliselt, kuid mitte alati, pöörduvad.

Flagellatiivne pigmentatsioon on naha lokaliseeritud hüperpigmentatsiooni vorm, mis tekib 8...38% bleomütsiiniga ravitud patsientidest. Kahjustused sõltuvad annuse suurusest ja avalduvad lineaarse kiheleva hüperpigmentatsiooni alana. Sõrmeotste paksenemine, hüperkeratoos, punetus, tundlikkus ja turse, erüteem ning eksanteem peamiselt kätel ja jalgadel, striiad, villid, küünte muutused, tursed rõhutundlikel kohtadel nagu küünarnukid ja juuste väljalangemine on harva rasked ja tavaliselt mööduvad pärast ravi lõppu.

Bleomütsiiniga ravitavatel patsientidel on teatatud ka skleroderma juhtudest.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Keemiaravi ajal bleomütsiiniga ja vahetult pärast seda võivad tekkida aneuploidsed spermatoosidid.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

2...6 tundi pärast esimest süstet võib tekkida palavik (vt lõigu 4.8 alalõik **Immuunsüsteemi häired**). Kestva palaviku korral võib osutada vajalikuks manustada palavikku alandavaid ravimeid. Järgnevatel süstetel palaviku tekkesagedus väheneb.

Pärast intravenooset manustamist võib tekkida tromboflebiit infusioonikohas, pärast intravenooset või intrakavitaarset manustamist võib tekkida valu süstekohas või tuumori piirkonnas.

Kui bleomütsiini kasutatakse osana kombineeritud kemoteraapia raviskeemist, tuleb teiste sarnase toksilisusega tsütostaatiliste ravimite valikul ja annustamisel arvestada bleomütsiini toksilisusega.

Teiste tsütostaatiliste ravimite manustamisel võivad osutada vajalikuks modifikatsioonid ja annuste muutmine.

Pärast soovitatavast suuremate annuste intravenooset süsteid on teatatud hüperpüreksia ja kardiorespiratoorse kollapsiga avaldunud ägedatest reaktsioonidest.

Pärast bleomütsiini intrakavitaarset manustamist on harva teatatud hüpotensioonist, hüperpüreksiast ja ravimist tingitud surmajuhtumitest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamisele järgnevad ägedad reaktsioonid väljenduvad hüpotensiooni, palaviku, kiirenenud pulsi ja šoki üldiste sümptomitena. Ravi on sümptomaatiline, koos kopsufunktsiooni ja hematoloogiliste parameetrite täpse jälgimisega. Hingamisteede komplikatsioonide korral tuleb patsienti ravida kortikosteroidide ja laia toimespektriga antibiootikumidega. Tavaliselt ei ole üleannustamisele järgnenud kopsureaktsioonid (fibroos) pöörduvad, välja arvatud juhul, kui need on diagnoositud varases staadiumis. Bleomütsiin ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised tsütotoksilised antibiootikumid, ATC-kood: L01DC01.

Bleomütsiin kuulub tsütotoksiliste antibiootikumide rühma: see on tsütostaatilise toimega struktuurselt seotud leeliseliste vesilahustuvate glükopeptiid-antibiootikumide segu. Bleomütsiini toimemehhanism seisneb DNA üksik- ja topeltahelatesse tungimises ja nende rebestamises, mis pärsib raku jagunemist, kasvu ja DNA sünteesi. Vähemal määral mõjutab bleomütsiin ka RNA ja valgu sünteesi. Kõige tundlikumad on rakud G2 ja M faasis.

Bleomütsiini koeselektiivsuse tähtsaim tegur on erinevus intertsellulaarses inaktivatsioonis. Minimaalse bleomütsiini hüdrolüüsivõimega skvamoosrakud on bleomütsiini suhtes väga tundlikud. Sensitiivsetes kudedes nagu ka tavalistes neoplastilistes kudedes produtseeritakse tihti kromosoomide ebanormaalsusi, nt fragmentatsioone, kromatiidivahesid ja translokatsioone.

Kõrgema diferentseeritusega tuumorid reageerivad tavaliselt paremini kui anaplastilised.

Bleomütsiini ensümaatiline lagundamine toimub peamiselt plasmas, maksas ja teistes organites ning vähemal määral nahas ja kopsudes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Bleomütsiini manustatakse parenteraalselt. Pärast intrapleuraalset või intraperitoneaalset manustamist imendub bleomütsiin süsteemselt. Pärast intrapleuraalset manustamist imendub vereringesse ligikaudu 45%.

15 x 10³ RÜ intramuskulaarsel manustamisel inimestele saavutati 30 minuti jooksul maksimaalne plasmakontsentratsioon 1 RÜ/ml. Pärast 15 x 10³ RÜ/m² intravenooset manustamist inimestele saavutati maksimaalne plasmakontsentratsioon 1...10 RÜ/ml.

Bleomütsiini kestva infusiooni korral annuses 30 x 10³ RÜ ööpäevas 4...5 päeva jooksul saavutati püsiv plasma kontsentratsioon 1...3 RÜ/ml juures.

Jaotumine

Pärast parenteraalset manustamist jaotub bleomütsiin peamiselt nahas, kopsudes, neerudes, kõhukelmes ja lümfis. Luuüdis on kontsentratsioon väike. Ajukelme terviklikkuse korral ei läbi bleomütsiin hematoentsefaalbarjääri. Jaotusruumala on ligikaudu 17,5 l/m². Bleomütsiin läbib platsentat.

Plasma proteiinidega bleomütsiin praktiliselt ei seondu.

Biotransformatsioon

Biotransformatsioon ei ole täielikult teada.

Bleomütsiin inaktiveeritakse ensümaatilise lõhustamise teel bleomütsiini hüdrolüüsime abil peamiselt plasmas, maksas ja teistes organites ja märgatavalt vähemal määral nahas ja kopsudes.

Eritumine

Pärast intravenooset manustamist boolussüstena on puhastumine kiire ja eliminatsioon toimub kahes faasis. Lühikesele algusfaasile (t_{1/2α}; 24 min) järgneb pikem terminaalne faas (t_{1/2β}; 2...4 tundi). Pärast intravenooset boolussüstet annuses 15 x 10³ RÜ/m² on maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...10 mikrogrammi/ml. Pärast pidevat i.v. infusiooni võib eliminatsiooni poolväärtusaeg tõusta ligikaudu 9 tunnini.

Ligikaudu 2/3 manustatud bleomütsiini kogusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Eritumise kiirus on tugevasti mõjutatud neerufunktsioonist.

Neerufunktsiooni häiretega patsientidele tavalisi annuseid manustades suureneb kontsentratsioon plasmas tunduvalt.

Bleomütsiin ei ole hästi dialüüsitav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilistele omadustele tuginedes on bleomütsiinil mutageenne, kartsinogeenne ja teratogeenne toime, mida saab demonstreerida vastavates katsetes.

Kliiniliselt olulistel ekspositsiooni tasemetel on bleomütsiinil eeldatavalt inimesele mutageenne toime. Reproduktsoonitoksilisuse osas on täheldatud erinevaid toimeid hiirtel ja rottidel. Küülikutel teratogeensus ei täheldatud. Hiirtel olid emassugurakud bleomütsiini tsütotoksilisele ja mutageensele toimele tundlikumad kui isassugurakud.

Inimese luuüdi rakkudes täheldati kromosomaalseid häireid. Sellest tulenev mõju inimese embrüonaalsele/fetaalsele arengule ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Bleomütsiini lahuseid ei tohi keemilis-farmatseutilise või füüsikalise sobimatuse tõttu segada lahustega, mille koostises on asendamatud aminohapped, riboflaviin, askorbiinhape, deksametasoon, aminofülliin, furosemiid, karindatsilliin, tsefalotiinnaatrium, terbutaliin, hüdrokortisoon, karbenitsilliin, naftsilliin, bensüülpenitsilliin, tsefasoliin, metotreksaat ja mitomütsiin.

Sulfhüdrüül-tüüpi ained (nt glutatioon) elimineerivad bleomütsiini toime.

Kuna bleomütsiin moodustab kahe- ja kolmevalentsete katioonidega kelaaditekiti, ei tohi seda segada lahustega, mille koostises on selliseid ioone (eriti vask).

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Manustamiskõlblikuks muudetult viaalis on keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja 72 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Pärast lahjendamist

Lahjendatult klaaspudelis ja polüpropüleenist süstlas on keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 72 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist/lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi värvitust klaasist 10 ml viaalid, suletud butüülkummist korgiga, mis on kaetud alumiiniumkattega (sisemine kate) ja polüpropüleeniga (roheline pealiskate).

Pakendi suurus: 1 või 10 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud ravim tuleb hävitada.

Intravenoosne süste

Lahustage viaali sisu 5...10 ml-s 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahuses.

Intravenoosne infusioon

Lahustage viaali sisu 200...1000 ml-s 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahuses.

Intramuskulaarne ja subkutaanne süste

Lahustage bleomütsiin 15000 RÜ viaali sisu 1...5 ml-s 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahuses. Kui süstekoht muutub valusaks, võib lahusele lisada süstimiseks sobivat lokaalanesteetikumi.

Intraarteriaalne manustamine

Kasutatakse aeglast infusiooni koos 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahusega.

Intraleuraalne manustamine

60 x 10³ RÜ bleomütsiini lahustatakse 100 ml-s 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahuses.

Lokaalsed/intratumaalsed süsted

Bleomütsiini lahustatakse 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi lahuses kontsentratsioonini 1...3 x 10³ RÜ/ml.

Ohutu käsitlemine

Tsütostaatiliste ravimite ettevalmistamisel ja manustamisel on nõutav tavapärane ettevaatus. Kasvajavastaste ravimpreparaatide ohutu käitlemise ja hävitamise alast teavet lugege asjakohastest juhenditest.

Ravimit peab ette valmistama spetsiaalse väljaõppega personal. Rasedaid tuleb hoiatada, et nad väldiksid tsütotoksiliste ainete käsitlemist. Ravimi ettevalmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes selleks ettenähtud kohas. Selles piirkonnas on keelatud suitsetamine, söömine ja joomine. Kaitsemeetmetena tuleb kanda kindaid, maski, kaitseprille ja kaitseriietust. Soovitatav on tõmbekapi kasutamine. Manustamise ajal tuleb kanda kindaid. Jäätmete käitlemise protseduuride ajal tuleb arvestada selle aine tsütotoksilise olemusega. Tuleb vältida otsest kontakti naha, silmade ja limaskestadega. Kui otsene kontakt on toimunud, tuleb otsekohe põhjalikult veega loputada. Naha puhastamiseks võib kasutada seepi. Eritisi ja oksemasse tuleb käsitleda ettevaatusega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

Tel: +49 4103 8006-0

Faks: +49 4103 8006-100

8. MÜÜGILOA NUMBER

730011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE /MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.02.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.01.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuli 2022