ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bleomycin medac 15000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens 10 ml flakons satur 15000 SV (Ph. Eur.) bleomicīna sulfāta (*Bleomycini sulfas)*.

1 mg sausa pulvera ir līdzvērtīgs vismaz 1500 SV (Ph. Eur.).

1 V (ASV farmakopeja) ir līdzvērtīga 1000 SV (Ph. Eur.)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
Balti gabaliņi vai dzeltenīgs pulveris slēgtos flakonos.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bleomicīnu gandrīz vienmēr lieto kopā ar citām citostatiskām zālēm un/vai staru terapiju.

Bleomycin medac paredzēts, lai ārstētu:
- galvas un kakla, ārējo dzimumorgānu un dzemdes kakla plakanšūnu vēzi (*SCC – squamous cell carcinoma*);
- Hodžkina limfomu;
- vidējas un augstas ļaundabīguma pakāpes nehodžkina limfomu pieaugušajiem;
- sēklinieku vēzi (seminoma un ne-seminoma);
- ļaundabīga izsvīduma pleirā intrapleirālai terapijai.

4.2. Devas un lietošanas veids

<u>Devas</u>

Brīdinājums

Devas visām terapeitiskajām indikācijām norādītas “SV” nevis “mg”. Dažu slimnīcu protokolos var būt norādīti “mg” nevis vienības (V vai SV). Šī “mg” vērtības attiecas uz “aktivitātes mg”, nevis uz “sausā materiāla mg”; tie atspoguļo atšķirīgas vērtības.
Mēs iesakām ignorēt šo devu “mg”-os un faktiski izmantot devas starptautiskajās vienībās (SV), kā aprakstīts attiecīgās terapeitiskās indikācijas gadījumā šajā zāļu aprakstā.
Lūdzu, ņemiet vērā, ka 1 mg sausās vielas ir līdzvērtīgs vismaz 1500 SV (skatīt 2. punktu). Tomēr mēs stingri iesakām **<u>neveikt</u>** šādu aprēķinu, jo tas var izraisīt pārdozēšanu tāpēc, ka ir atšķirība starp “aktivitātes mg” un “sausā materiāla mg”. Tādēļ šo zāļu devas ir jānozīmē tikai starptautiskajās vienībās (SV).

Bleomicīnu drīkst lietot tikai ārsta, kas specializējies onkoloģisko zāļu lietošanā, visstingrākajā uzraudzībā, vēlams slimnīcā ar pieredzi šādas terapijas nodrošināšanā.

Bleomicīnu var ievadīt intravenozi, intramuskulāri, intrapleirāli, intraperitoneāli, intraarteriāli vai subkutāni. Dažreiz var būt indicēta lokāla injekcija tieši audzējā.

Deva un intervāli starp injekcijām ir atkarīgi no indikācijas, ievadīšanas veida, pacienta vecuma un stāvokļa. Ieteicams devu pielāgot pacienta ķermeņa virsmas laukumam.

Plakanšūnu vēzis
- 10–15 x 10^3 SV/m² intramuskulāras vai intravenozas injekcijas veidā vienreiz vai divreiz nedēļā. Ārstēšanu var turpināt nākamajās nedēļās vai, kas ir biežāk, ar 3–4 nedēļu intervālu, līdz kopējai kumulatīvai devai 400 x 10^3 SV.
- 10–15 x 10^3 SV/m² dienā 6–24 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā 4–7 dienas pēc kārtas ik pēc 3–4 nedēļām. Stomatīta rašanās ir visraksturīgākā pazīme individuālās maksimālās panesamās devas noteikšanai.

Sēklinieku vēzis
- 10–15 x 10^3 SV/m² intramuskulāras vai intravenozas injekcijas veidā vienu vai divas reizes nedēļā. Ārstēšanu var turpināt nākamajās nedēļās pēc šīs vai biežāk ar 3–4 nedēļu intervālu līdz kopējai kumulatīvai devai 400 x 10^3 SV.
- 10–15 x 10^3 SV/m² dienā 6–24 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā 5–6 dienas pēc kārtas ik pēc 3–4 nedēļām. Stomatīta rašanās ir visraksturīgākā pazīme individuālās maksimālās panesamās devas noteikšanai.

Ļaundabīgas limfomas (Hodžkina, nehodžkina)
- Lietojot monoterapijā, ieteicamā deva ir 5–15 x 10^3 SV vienu vai divas reizes nedēļā līdz kopējai devai 225 x 10^3 SV.

Tā kā limfomas pacientiem ir paaugstināts anafilaktisko reakciju risks, šajā populācijā ārstēšana jāsāk ar mazākām devām (piemēram, 2 x 10^3 SV).
Ja 4 stundu novērošanas laikā nenotiek akūtas reakcijas, turpmāk var vadīties pēc parastā devu režīma.

Ļaundabīga izsvīduma pleirā intrapleirāla terapija
Bleomicīna monoterapija vienas līdz 60 x 10^3 SV devas veidā intrapleirāli. Sīkāku informāciju var atrast pašreizējā literatūrā.

Pēc pleiras dobuma drenāžas caur drenāžas adatu vai kanulu infūzijas veidā ievada 60 x 10^3 SV bleomicīna, kas izšķīdināts 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma. Pēc ievadīšanas drenāžas adata vai kanula tiek izņemta. Ja nepieciešams, ievadīšanu var atkārtot.
Apmēram 45% bleomicīna uzsūksies, tas jāņem vērā, nosakot kopējo devu (ķermeņa virsmas laukums, nieru funkcija, plaušu funkcija).

Kombinētā terapija
Sīkāku informāciju par shēmām, ko lieto specifisku indikāciju gadījumā, var atrast pašreizējā literatūrā.

Deva var būt jāpielāgo, ja bleomicīnu lieto kombinētā terapijā.

Ja bleomicīnu lieto kombinācijā ar staru terapiju, ir paaugstināts gļotādu bojājuma risks. Šī iemesla dēļ var būt nepieciešams samazināt bleomicīna devu.
Bleomicīnu bieži izmanto poliķīmijterapijas shēmās (piemēram, plakanšūnu vēža, sēklinieku vēža un limfomas ārstēšanai).
Izvēloties zāles ar līdzīgu toksicitāti un to devas lietošanai kombinētās shēmās, jāņem vērā bleomicīna toksiskā ietekme uz gļotādām.

Gados vecāki cilvēki
Gados vecākiem pacientiem bleomicīna kopējā deva jāsamazina šādi:

Vecums (gados)	*Kopējā deva (SV)*	*Nedēļas deva (SV)*
≥ 80	100 x 10^3 SV	15 x 10^3 SV
70–79	150–200 x 10^3 SV	30 x 10^3 SV
60–69	200–300 x 10SV	30–60 x 10^3 SV
< 60	400 x 10^3 SV	30–60 x 10^3 SV

Pediatriskā populācija
Kamēr plašāka informācija nav pieejama, bērniem bleomicīnu drīkst ievadīt tikai izņēmuma gadījumos un specializētos centros. Deva jāizvēlas, ņemot vērā ieteicamo devu pieaugušajiem, un tā jāpielāgo ķermeņa virsmas laukumam un ķermeņa masai.

Nieru darbības traucējumi
Nieru darbības traucējumu gadījumā, īpaši, ja kreatinīna klīrenss < 35 ml/min, bleomicīna eliminācija ir aizkavēta. Taču vadlīniju attiecībā uz īpašu devas pielāgošanu šādiem pacientiem nav, bet ieteicams rīkoties šādi:
pacientiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (GFĀ 10 līdz 50 ml/minūtē) jāsaņem 75% no parastās devas, ko lieto ar parasto devu intervālu, un pacientiem ar smagu nieru mazspēju (GFĀ mazāks nekā 10 ml/minūtē) jāsaņem 50% no parastās devas, ko lieto ar parasto devu intervālu. Pacientiem, kuriem GFĀ ir lielāks par 50 ml/minūtē, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošanas veids
Intramuskulāra un subkutāna injekcija
Nepieciešamo devu izšķīdina maksimāli 5 ml piemērota šķīdinātāja, piemēram, nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma. Ja injekcijas vietā rodas sāpes, injekcijai piemērotam šķīdumam var pievienot vietējās anestēzijas līdzekli (1% lidokaīna šķīdumu).

Intravenoza ievadīšana
Nepieciešamo devu izšķīdina 5–1000 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma un lēni injicē vai pievieno infūzijai.

Intraarteriāla ievadīšana
Ievada lēnas infūzijas veidā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu.

Intrapleirāla injekcija
60 x 10^3 SV izšķīdina 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma.

Lokāla injekcija/intratumorāla injekcija
Bleomicīnu izšķīdina nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā, lai iegūtu koncentrāciju 1–3 x 10^3 SV/ml.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Akūta plaušu infekcija vai izteikti samazināta plaušu funkcija.
- Ar bleomicīna lietošanu saistīta plaušu toksicitāte vai samazināta plaušu funkcija, kas var liecināt par bleomicīna lietošanas izraisītu plaušu toksicitāti.
- Ataksija un teleangiektāzija.
- Bērna barošana ar krūti.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem, kuri ārstēti ar bleomicīnu, regulāri jāpārbauda plaušu funkcija, kā arī reizi nedēļā jāveic krūškurvja rentgenoloģiska izmeklēšana. Šīs pārbaudes jāveic līdz pat 4 nedēļām pēc terapijas beigām, un pacientiem jābūt ārstnieciskā uzraudzībā aptuveni 8 nedēļas.
Ja vienlaikus veic staru terapiju krūškurvim, pārbaudes vai krūškurvja rentgenoloģiska izmeklēšana jāveic biežāk. Plaušu funkcijas pārbaude, īpaši oglekļa monooksīda difūzija un vitālā kapacitāte, bieži ļauj agrīni diagnosticēt plaušu toksicitāti.

Ja rodas neizskaidrojams klepus, aizdusa vai bazālā krepitācija, kā arī ja krūškurvja rentgenoloģiskās izmeklēšanas laikā konstatē difūzu retikulāru aizēnojumu, bleomicīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc, līdz izslēgta bleomicīna toksicitāte kā iespējamais cēlonis. Ieteicama antibiotiku un, ja nepieciešams, kortikosteroīdu lietošana (piemēram, intramuskulāri 100 mg hidrokortizona nātrija sukcināta veidā vienu reizi dienā 5 dienas, pēc tam 10 mg prednizolona 2 reizes dienā). Ja plaušu bojājums radies bleomicīna lietošanas rezultātā, bleomicīnu turpmāk nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Bleomicīna plaušu toksicitāte ir atkarīga no devas, un tā būtiski palielinās, ja kopējā deva pārsniedz 400 x 10^3 SV. Kopējās devas, kas lielākas par 400 x 10^3 SV, jālieto ar lielu piesardzību.

Lai gan bleomicīna plaušu toksicitāte skaidri palielinās līdz ar kopējo devu 400 x 10^3 SV, tā var rasties arī lietojot ievērojami mazākas devas, īpaši gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar samazinātu aknu vai nieru funkciju, jau esošu plaušu slimību, iepriekš veiktu plaušu staru terapiju un pacientiem, kuri saņem skābekli. Šajos gadījumos pastāv plaušu toksicitātes risks.
Pacientiem, kuri ārstēti ar bleomicīnu, nedrīkst veikt plaušu funkcijas testus ar 100% skābekli. Ieteicami plaušu funkciju testi ar 21% skābekli.

Ņemot vērā bleomicīna ietekmi uz plaušu audiem, pacientiem, kuri lietojuši šīs zāles, ir paaugstināts toksiskas ietekmes uz plaušām attīstības risks, ja ķirurģiskas operācijas laikā lieto skābekli. Ilgstoša skābekļa iedarbība ļoti augstā koncentrācijā ir zināms plaušu bojājuma cēlonis, bet pēc bleomicīna lietošanas plaušu bojājums var rasties arī, lietojot skābekļa koncentrāciju, kas ir mazāka par koncentrāciju, kuru parasti uzskata par drošu. Tāpēc optimāla rīcība operācijas laikā ir lietot mazāko ieelpotā skābekļa frakciju (FIO2), kas nodrošina adekvātu oksigenāciju (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).
Īpaši piesardzīgi bleomicīns jālieto pacientiem ar plaušu vēzi, jo šiem pacientiem biežāk rodas plaušu toksicitāte.

Jutība pret bleomicīnu paaugstinās gados vecākiem pacientiem.
Plaušu toksicitāte ir novērota arī jaunākiem pacientiem, kuri saņēma mazas devas.

Tā kā 2/3 ievadītās bleomicīna devas izdalās neizmainītā veidā ar urīnu, ekskrēcijas ātrums lielā mērā atkarīgs no nieru funkcijas.
Lietojot parastās devas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, koncentrācija plazmā stipri paaugstinās.

Šīs zāles nedrīkst lietot grūtnieces un sievietes, kuras baro bērnu ar krūti. Testos ar dzīvniekiem konstatēts, ka bleomicīnam, tāpat kā lielākai daļai citostatisko zāļu, var būt teratogēnas un mutagēnas īpašības. Tāpēc gan vīriešu, gan sieviešu dzimuma pacientiem jālieto piemēroti kontracepcijas līdzekļi vēl sešus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Tāpat kā citas citotoksiskas aktīvās vielas, bleomicīns pacientiem ar strauji augošiem audzējiem var izraisīt audzēja līzes sindromu. Piemērota atbalsta terapija un farmakoloģiskie pasākumi var novērst vai mazināt šādu komplikāciju rašanos.

Ir ziņots par akūtu mieloleikozi un mielodisplastisku sindromu pacientiem, kuri vienlaicīgi ir saņēmuši ārstēšanu ar bleomicīnu un citiem antineoplastiskiem līdzekļiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Digoksīns
Ziņots par samazinātas digoksīna iedarbības gadījumiem samazinātas perorālās biopieejamības rezultātā, kombinējot to ar bleomicīnu.

Fenitoīns un fosfofenitoīns
Ziņots par pazemināta fenitoīna līmeņa gadījumiem, ja to kombinē ar bleomicīnu, kas var palielināt krampju paasinājuma risku, jo citotoksisko zāļu ietekmē samazinās fenitoīna uzsūkšanās no gremošanas trakta. Papildus tam, vienlaicīga fenitoīna/fosfofenitoīna lietošana var palielināt bleomicīna metabolismu aknās un izraisīt zāļu pretaudzēju efektivitātes zudumu. Tāpēc vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Kapmirtes (vinka) alkaloīdi
Pacientiem ar sēklinieku vēzi, kurus ārstē ar bleomicīna un kapmirtes alkaloīdu kombināciju, ir aprakstīts sindroms, kas atgādina Reino sindromu: perifērisko ķermeņa daļu išēmija līdz pat nekrozei (pirkstu, kāju pirkstu, deguna).

Dzīvas vakcīnas
Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām, piemēram, ar dzeltenā drudža vakcīnu, ja tās lieto kombinācijā ar imūnsupresīviem ķīmijterapijas līdzekļiem, ir izraisījusi smagas un letālas infekcijas. Šo kombināciju nedrīkst lietot.
Risks ir paaugstināts pacientiem ar jau esošu imūnsupresiju pamatslimības rezultātā. Jālieto inaktivēta vakcīna, ja tāda ir (poliomielīts).

Nefrotoksiskas vielas, piemēram, cisplatīns
Cisplatīna izraisīts nieru bojājums var samazināt bleomicīna klīrensu. Pacientiem, kuri lietojuši bleomicīnu un cisplatīnu, ziņots par palielinātu plaušu toksicitāti, dažos gadījumos letālu.

Skābeklis
Skābekļa lietošana anestēzijas laikā var izraisīt plaušu fibrozi.
Pacientiem, kuri ārstēti ar bleomicīnu, ir augstāks plaušu toksicitātes risks, ja operācijas laikā lieto tīru skābekli. Ieteicams samazināt skābekļa koncentrāciju operācijas laikā un pēc operācijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Staru terapija
Vienlaicīga staru terapija var paaugstināt plaušu un dermatoloģiskās toksicitātes risku. Iepriekšēja vai pašreizēja staru terapija krūškurvim ir nozīmīgs faktors, kas var palielināt plaušu toksicitātes biežumu un smagumu.

Vienlaicīgi lietojot citas aktīvās vielas, kurām piemīt plaušu toksicitāte, piemēram, karmustīnu, mitomicīnu-C, ciklofosfamīdu un metotreksātu, ir ziņots par paaugstinātu plaušu toksicitātes risku.

Ciklosporīns, takrolims
Kombinācija ar bleomicīnu var radīt izteiktu imūnsupresiju ar limfoproliferācijas risku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

<u>Grūtniecība</u>

Informācijas par bleomicīna lietošanu grūtniecēm nav vai tā ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz pētījumu ar dzīvniekiem

rezultātiem un zāļu farmakoloģisko efektivitāti, ir iespējams embrionālās un augļa attīstības patoloģiju risks.
Tāpēc bleomicīnu nedrīkst lietot grūtniecības periodā, it īpaši pirmā trimestra laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar bleomicīnu. Ja ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, pacientes jāinformē par iespējamo risku bērnam un jāveic rūpīga novērošana. Jāapsver ģenētiskās konsultācijas iespēja. Ģenētiskā konsultācija ieteicama arī pacientēm, kuras pēc terapijas beigām plāno pēcnācējus.

Vīriešu un sieviešu kontracepcija

Gan vīriešu, gan sieviešu dzimuma pacientiem efektīva kontracepcijas metode jālieto vēl sešus mēnešus pēc terapijas beigām.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bleomicīns/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Bleomicīns ir kontrindicēts bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo iespējama ļoti kaitīga ietekme uz zīdaini.

Fertilitāte

Pirms terapijas jākonsultējas par spermas konservāciju, jo pastāv neatgriezeniskas neauglības iespējamība bleomicīna terapijas dēļ.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažas blakusparādības, piemēram, slikta dūša, vemšana un nogurums var netieši ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Tāpat kā lielākā daļa citostatisko zāļu, bleomicīns var izraisīt gan akūtu, gan vēlīnu toksisku ietekmi. Akūtie simptomi: anoreksija, nogurums, slikta dūša un drudzis.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā
Šajā tabulā biežums ir definēts šādi:
- ļoti bieži (≥1/10);
- bieži (≥1/100 līdz <1/10);
- retāk (≥1/1 000 līdz <1/100);
- reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000);
- ļoti reti (<1/10 000);
- nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums un nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Nav zināms Infekcija, sepse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk Kaulu smadzeņu toksicitāte, leikopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija, hemorāģija Reti Febrila neitropēnija Nav zināms Pancitopēnija, anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži Paaugstināta jutība, idiosinkrātiska zāļu reakcija, anafilaktiska

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums un nevēlamā blakusparādība
	reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži Ēstgribas zudums
Nervu sistēmas traucējumi	Nav zināms Parestēzija, hiperestēzija
Sirds funkcijas traucējumi	Reti Miokarda infarkts, koronārā sirds slimība
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Reti Asinsvadu bojājumi, galvas smadzeņu asinsrites traucējumi, galvas smadzeņu vaskulīts, hemolītiski urēmiskais sindroms, artēriju tromboze Nav zināms Hipotensija, dziļo vēnu tromboze, Reino fenomens
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži Intersticiāla pneimonija, plaušu fibroze Bieži Akūts respiratora distresa sindroms, plaušu embolija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Slikta dūša, vemšana, gļotādu iekaisums, stomatīts, gļotādas čūla Nav zināms Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Reti Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži Dermatīts, hiperpigmentācija, ādas hipertrofija, hiperkeratoze, eritēma, izsitumi, ādas strijas, čūlas, nagu bojājumi, alopēcija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Nav zināms Mialģija, sāpes ekstremitātēs, skleroderma
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Nav zināms Patoloģiski spermatozoīdi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži Lokāls pietūkums (pirkstu galos un pret spiedienu jutīgās vietās) Bieži Pireksija Reti Pēc ievadīšanas dobumos: hipotensija, hiperpireksija Ļoti reti Audzēja līzes sindroms Nav zināms Sāpes injekcijas vietā, tromboflebīts infūzijas vietā
Izmeklējumi	Ļoti bieži Svara zudums

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Bleomicīnam nepiemīt jebkādas nozīmīgas kaulu smadzeņu darbību nomācošas īpašības. Var rasties viegla trombocitopēnija, kas pēc terapijas beigām ātri izzūd. Tas ir pastiprinātas trombocītu izmantošanas rezultāts, un to nevar attiecināt uz samazinātu trombocītu veidošanos.

Imūnās sistēmas traucējumi
Apmēram 1% pacientu, galvenokārt pacientiem ar limfomu, novērotas smagas paaugstinātas jutības/idiosinkrāzijas reakcijas, kas līdzīgas klīniskai anafilaksei.

Anafilaktiskās reakcijas var būt tūlītējas vai vēlīnas pēc vairākām stundām un parasti rodas pēc pirmās vai otrās devas. Simptomi ir šādi: hipotensija, apjukums, drudzis, drebuļi, sēkšana un var būt letālas. Ārstēšana ir simptomātiska, ietverot organisma šķidruma tilpuma papildināšanu, asinsvadus sašaurinošus līdzekļus, antihistamīna līdzekļus un kortikosteroīdus.

Asinsvadu sistēmas traucējumi
Pacientiem ar Hodžkina slimību, kuri saņēmuši lielas sākuma devas, aprakstītas hipotensīvas epizodes. Var rasties arteriāla hipotensija un venoza oklūzija.

Asinsvadu bojājums (piemēram, miokarda infarkts, koronārā sirds slimība, smadzeņu asinsrites traucējumi, smadzeņu asinsvadu iekaisums, hemolītiski urēmiskais sindroms, Reino fenomens).

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Vissmagākā blakusparādība ir intersticiāla pneimonija, kas var rasties bleomicīna terapijas laikā vai atsevišķos gadījumos pēc terapijas beigām. Intersticiāla pneimonija rodas apmēram 10% pacientu, kuri lieto bleomicīnu. Bleomicīna izraisīta pneimonija dažos gadījumos var izraisīt plaušu fibrozi un ir izraisījusi nāvi apmēram 1% pacientu, kuri saņēma bleomicīnu.
Plaušu toksicitātes risks palielinās līdz ar kumulatīvo devu. Plaušu toksicitāte var rasties, jau lietojot ļoti mazas kumulatīvās devas gados vecākiem pacientiem, pacientiem, kuri saņēmuši staru terapiju krūškurvim vai kuri saņem skābekli.
Uzskata, ka pacientiem, kuri bleomicīnu saņēmuši pirms operācijas, ir augstāks plaušu toksicitātes attīstības risks. Ieteicams samazināt skābekļa koncentrāciju operācijas laikā un pēc operācijas, ja lieto skābekli, kura procentuālais saturs ir lielāks par 21% (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Plaušās rodas asinsvadu izmaiņas, kas daļēji ietekmē asinsvadu sieniņas elastību.
Ja rodas neizskaidrojams klepus, aizdusa, bazālā krepitācija, kā arī ja krūškurvja rentgenoloģiskās izmeklēšanas laikā konstatē difūzu retikulāru aizēnojumu, jebkurš no šiem simptomiem ir iemesls pārtraukt bleomicīna lietošanu, līdz tiek izslēgta bleomicīna toksicitāte kā iespējamais cēlonis.
Bleomicīna izraisītajai plaušu toksicitātei nav specifiskas terapijas. Dažos gadījumos aprakstīts labvēlīgs efekts pēc kortikosteroīdu lietošanas.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Lielākajai daļai pacientu (līdz pat 50% pacientu), kuri saņēma pilnu bleomicīna terapijas kursu, attīstījās gļotādu vai ādas bojājums (skatīt **Ādas un zemādas audu bojājumi** 4.8. apakšpunktā).
Gļotādu čūlu veidošanos var pastiprināt bleomicīna lietošana kombinācijā ar staru terapiju vai citām zālēm, kas ir toksiskas gļotādām.
Kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, piemēram, slikta dūša, vemšana, ēstgribas zudums, svara zudums un gļotādu iekaisums (mukozīts, stomatīts) galvenokārt var rasties, lietojot lielas devas. Pretvemšanas līdzekļu lietošana var būt lietderīga. Stomatīts reti ir smagi izteikts un parasti izzūd pēc terapijas beigām. Ēstgribas zudums un ķermeņa masas samazināšanās rodas bieži, un tas var turpināties ilgstoši pēc terapijas beigām.

Ādas un zemādas audu bojājumi
Lielākajai daļai pacientu (līdz pat 50% pacientu), kuri saņēma pilnu bleomicīna terapijas kursu, attīstījās gļotādu vai ādas bojājums (skatīt **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** 4.8. apakšpunktā).
Šīs blakusparādības parasti rodas otrajā vai trešajā terapijas nedēļā, un parasti, bet ne vienmēr, tās ir atgriezeniskas.
Viciņu veida pigmentācija ir lokalizētas ādas hiperpigmentācijas veids, kas rodas 8–38% pacientu, kuri lieto bleomicīnu. Bojājums ir atkarīgs no devas un izpaužas kā lineāra hiperpigmentācija ar niezi.
Pirkstu galu sabiezējums, hiperkeratoze, apsārtums, jutīgums un pietūkums, eritēma un eksantēma, galvenokārt uz plaukstām un pēdām, strijas, pūslīši, izmaiņas nagos, pietūkums pret spiedienu jutīgās vietās, piemēram, elkoņos un matu izkrišana reti ir smagi izteikti un parasti izzūd pēc terapijas beigām.
Pacientiem, kuri lietoja bleomicīnu, ziņot arī par sklerodermiju.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Ķīmijterapijas ar bleomicīnu laikā un tūlīt pēc tās var veidoties aneiploīdi spermatozoīdi.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
2–6 stundas pēc pirmās injekcijas var rasties drudzis (skatīt **Imūnās sistēmas traucējumi** 4.8. apakšpunktā). Ja drudzis saglabājas, var būt nepieciešams lietot pretdrudža līdzekļus. Pēc nākamajām injekcijām drudža biežums samazinās.

Pēc intravenozas ievadīšanas var rasties tromboflebīts infūzijas vietā, pēc intravenozas ievadīšanas vai ievadīšanas dobumos var rasties sāpes injekcijas vietā vai audzēja apvidū.

Ja bleomicīnu lieto kā daļu no poliķīmijterapijas devu shēmas, jāņem vērā bleomicīna toksicitāte, izvēloties citas citostatiskas zāles ar līdzīgu toksicitāti un to devu.
Lietojot citas citotoksiskas zāles, var būt nepieciešamas devas izmaiņas un pielāgošana.
Pēc lielāku devu nekā ieteiktās intravenozas injicēšanas ziņots par akūtām reakcijām ar hiperpireksiju un kardiorespiratoru kolapsu.
Pēc bleomicīna ievadīšanas dobumos ir ziņots par retiem hipotensijas, hiperpireksijas gadījumiem un ar zāļu lietošanu saistītiem nāves gadījumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tālr.: +371 67078400. Fakss: +371 67078428. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Specifiska antidota nav. Akūtas reakcijas pēc pārdozēšanas izpaužas kā hipotensija, drudzis, paātrināts pulss un vispārēji šoka simptomi. Ārstēšana ir simptomātiska ar rūpīgu plaušu funkciju un hematoloģisko rādītāju kontroli.
Pacienti ar elpošanas komplikācijām jāārstē ar kortikosteroīdiem un plaša spektra antibiotikām.
Parasti pārdozēšanas izraisītas plaušu reakcijas (fibroze) nav atgriezeniskas, ja vien nav diagnosticētas agrīnā stadijā. Bleomicīns nav dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas citostatiskas antibiotikas, ATĶ kods: L01DC 01.

Bleomicīns pieder citostatisko antibiotiku grupai: tas ir strukturāli radniecīgu, sārmainu, ūdenī šķīstošu glikopeptīdu antibiotiku ar citostatisku iedarbību maisījums. Bleomicīna darbības pamatā ir iestarpināšanās DNS vienā spirālē un dubultspirālē, kā rezultātā rodas vienas spirāles un dubultspirāles pārrāvums, kas kavē šūnu dalīšanos, augšanu un DNS sintēzi. Mazākā mērā bleomicīns ietekmē arī RNS un proteīnu sintēzi. Visjutīgākās ir šūnas, kas atrodas šūnas cikla G2 un M fāzē. Vissvarīgākais bleomicīna audu selektivitātes faktors ir intracelulārās inaktivācijas atšķirība. Plakanajām šūnām ar zemu bleomicīna hidrolīzes pakāpi piemīt augsta jutība pret bleomicīnu. Jutīgos audos, kā arī parastos neoplastiskos audos bieži veidosies hromosomu patoloģijas, piemēram, fragmentācija, hromatīdu pārrāvumi un translokācijas.

Augstākas diferenciācijas pakāpes audzēji parasti reaģē labāk nekā anaplastiskie.

Bleomicīna enzimātiskā sabrukšana notiek galvenokārt plazmā, aknās un citos orgānos un mazākā mērā ādā un plaušās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Bleomicīnu ievada parenterāli. Pēc intrapleirālas vai intraperitoneālas ievadīšanas bleomicīns sistēmiski uzsūcas. Pēc intrapleirālas ievadīšanas apmēram 45% uzsūcas un nokļūst asinsritē.
Pēc 15 x 10^3 SV intramuskulāras injekcijas cilvēkiem maksimālā koncentrācija plazmā 1 SV/ml tika sasniegta pēc 30 minūtēm. Pēc 15 x 10^3 SV/m^2 intravenozas injekcijas cilvēkiem maksimālā koncentrācija plazmā bija 1–10 SV/ml.
Nepārtrauktā infūzijā ievadot bleomicīnu 30 x 10^3SV dienā 4–5 dienas, vidējā līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā bija 1–3 SV/ml.

Izkliede

Pēc parenterālas ievadīšanas bleomicīns izplatās galvenokārt ādā, plaušās, nierēs, vēderplēvē un limfā. Kaulu smadzenēs tas ir tikai mazā koncentrācijā. Ja nav skarts meningeālais apvalks, bleomicīns nespēj šķērsot hematoencefālo barjeru. Izkliedes tilpums ir apmēram 17,5 l/m^2. Bleomicīns šķērso placentu.

Plazmā bleomicīns nelielā daudzumā saistās ar plazmas proteīniem.

Biotransformācija

Biotransformācija nav pilnībā noskaidrota.
Bleomicīna inaktivācija notiek, enzimātiski noārdot bleomicīnu hidrolīzes veidā galvenokārt plazmā, aknās un citos orgānos, mazākā mērā ādā un plaušās.

Eliminācija

Pēc intravenozas bolus injekcijas klīrenss ir ātrs, un eliminācija notiek divās fāzēs. Īsai sākuma fāzei ($t_{1/2\alpha}$; 24 min.) seko garāka terminālā fāze ($t_{1/2\beta}$; 2–4 stundas). Pēc intravenozas 15 x 10^3 SV/m^2 bolus injekcijas maksimālā koncentrācija plazmā ir 1–10 µg/ml. Pēc ilgstošas intravenozas infūzijas eliminācijas pusperiods var pagarināties līdz apmēram 9 stundām.
Apmēram 2/3 no ievadītā bleomicīna daudzuma neizmainītā veidā tiek izvadītas ar urīnu. Izvadīšanas ātrumu lielā mērā ietekmē nieru funkcija.
Koncentrācija plazmā ir būtiski paaugstināta, ja parastās devas lieto pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem.
Bleomicīnu ir grūti izvadīt dialīzes ceļā.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Pamatojoties uz farmakoloģiskajām īpašībām, bleomicīnam ir mutagēna, kancerogēna un teratogēna iedarbība, ko var demonstrēt attiecīgās eksperimentālajās sistēmās.
Mutagēna iedarbība cilvēkiem ir paredzama, lietojot zāles klīniski nozīmīgā iedarbības līmenī.
Attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti pelēm un žurkām tika novērota dažāda iedarbība. Trušiem teratogenitāti nenovēroja. Pelēm sievišķās reproduktīvās šūnas bija jutīgākas pret bleomicīna citotoksisko un mutagēno iedarbību nekā vīrišķās šūnas.
Hromosomu anomālijas tika novērotas cilvēka kaulu smadzeņu šūnās. To ietekme uz embrionālo/augļa attīstību cilvēkiem nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nav.

6.2. Nesaderība

Bleomycin medac šķīdumus nedrīkst jaukt kopā ar šķīdumiem, kas satur neaizstājamās aminoskābes, riboflavīnu, askorbīnskābi, deksametazonu, aminofilīnu, furasemīdu, karindacilīnu, cefalotīna nātrija sāli, terbutalīnu, hidrokortizonu, karbenicilīnu, nafcilīnu, benzilpenicilīnu, cefazolīnu, metotreksātu un mitomicīnu ķīmiski farmaceitiskās vai fizikālās nesaderības dēļ.
Sulfhidrila veida vielas (piemēram, glutations) inaktivē bleomicīna iedarbību.
Tā kā bleomicīns veido helātu savienojumus ar div- un trīsvērtīgajiem katjoniem, to nedrīkst jaukt kopā ar šķīdumiem, kas satur šādus jonus (īpaši varu).
Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc izšķīdināšanas
Pēc izšķīdināšanas flakonā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā un 72 stundas 25 °C temperatūrā.

Pēc atšķaidīšanas
Pēc atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte stikla pudelēs un polipropilēna šļircēs saglabājas 72 stundas 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā, ja vien šķīdināšana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).
Pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml bezkrāsaini I klases stikla flakoni ar brombutilkaučuka aizbāzni, kas pārklāts ar vāciņu, kas izgatavots no alumīnija (iekšpusē) un polipropilēna (zaļš ārējais vāciņš).

Iepakojuma lielums: 1 vai 10 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vienreizējai lietošanai. Neizlietotais atlikums jāiznīcina.

<u>Intravenoza injekcija</u>
Izšķīdināt flakona saturu 5–10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma.

<u>Intravenoza infūzija</u>
Izšķīdināt flakona saturu 200–1000 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma.

<u>Intramuskulāra un subkutāna injekcija</u>
Izšķīdināt bleomicīna 15000 SV flakona saturu 1–5 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma. Ja injekcijas vietā rodas sāpes, šķīdumam var pievienot injekcijai piemērotu vietējās anestēzijas līdzekli.

Intraarteriāla ievadīšana
Ievada lēnas infūzijas veidā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu.

Intrapleirāla ievadīšana
60 x 10^3 SV bleomicīna izšķīdina 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma.

Lokāla injekcija/intratumorāla injekcija
Bleomicīnu izšķīdina nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā, lai iegūtu koncentrāciju 1–3 x 10^3 SV/ml.

Droša rīkošanās
Pagatavojot un ievadot citostatiskas zāles, jāievēro parastie piesardzības pasākumi. Drošības informācijai un atkritumu likvidēšanai skatiet atbilstošās vadlīnijas par drošu rīkošanos ar pretaudzēju zālēm.
Zāles jāsagatavo īpaši apmācītam personālam. Grūtnieces jābrīdina izvairīties no rīkošanās ar citotoksiskiem līdzekļiem. Zāles jāsagatavo aseptiskos apstākļos, īpaši šim nolūkam paredzētā telpā. Šajā telpā aizliegts smēķēt, ēst vai dzert. Drošības pasākumi ietver cimdu, maskas, aizsargbriļļu un aizsargtērpa lietošanu. Ieteicama telpa ar laminārās gaisa plūsmas (*LAF – laminar airflow*) kameru. Ievadīšanas laikā jāuzvelk vienreizējas lietošanas gumijas cimdi. Likvidējot atkritumus, jāņem vērā šīs vielas citotoksiskais raksturs. Jānovērš tieša saskare ar ādu, acīm un gļotādām. Tiešas saskares gadījumā skartā vieta nekavējoties rūpīgi jāmazgā ar ūdeni. Ādas notīrīšanai var izmantot ziepes. Ar izdalījumiem un izvemto masu jārīkojas uzmanīgi.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vācija
Tālr.: +49 4103 8006-0
Fakss: +49 4103 8006-100

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

11-0008

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2010. gada 22. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 22. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2023