

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bleomycin medac 15000 TV milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 10 ml flakone yra 15000 TV (pagal Europos farmakopėją) bleomicino sulfato.
1 mg sausų miltelių atitinka mažiausiai 1500 TV (pagal Europos farmakopėją).

1 V (pagal JAV farmakopėją) atitinka 1000 TV (pagal Europos farmakopėją).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Baltų ar gelsvų miltelių gumulėlis sandariuose flakonuose.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bleomicinas visada vartojamas derinyje su kitais citostatiniais vaistinėmis preparatais ir (arba) spinduline terapija.

Bleomycin medac gydoma:

- galvos ir kaklo, išorinių lytinių organų ir gimdos kaklelio plokščialąstelinis vėžys (PLV);
- Hodžkino (*Hodgkin*) limfoma;
- suaugusiųjų vidutinio ir didelio piktybiškumo ne Hodžkino (*non-Hodgkin*) limfoma;
- sėklidžių vėžys (seminoma ir ne seminoma);
- su piktybiniu naviku susijusios skysčio sankaupos krūtinplėvės ertmėje, suleidžiant vaistinį preparatą į krūtinplėvės ertmę.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Ispėjimas

Dozavimas pagal visas indikacijas pateiktas ne miligramais, o TV. Kai kurių ligoninių protokoluose vietoj vienetų (V arba TV) gali būti nurodyti miligramai. Tokiu atveju rodmuo miligramais rodo aktyvios medžiagos, o ne sausos medžiagos kiekį miligramais, ir tai turi skirtingą reikšmę.

Rekomenduojame nekreipti dėmesio į dozavimą miligramais ir dozuoti tarptautiniais vienetais (TV), kaip nurodyta šioje preparato charakteristikų santraukoje pagal atitinkamas terapines indikacijas.

Atkreipiame dėmesį, kad 1 mg sausos medžiagos atitinka mažiausiai 1500 TV (žr. 2 skyrių). Vis dėlto primygtinai rekomenduojama **ne naudoti** šio perskaičiavimo būdo, nes dėl aktyvios medžiagos ir sausos medžiagos kiekio miligramais skirtumų vaistinį preparatą galima perdozuoti. Todėl šis vaistinis preparatas turi būti skiriamas vartoti tik tarptautiniais vienetais (TV).

Bleomiciną galima skirti tik atidžiai prižiūrint gydytojui, kuris specializuojasi onkologinių vaistinių preparatų vartojimo srityje, ir geriausia gydyti ligoninėje, kurioje yra šių vaistinių preparatų vartojimo patirties.

Bleomiciną galima leisti į veną, į raumenis, į krūtinplėvės ertmę, į pilvaplėvės ertmę, į arteriją arba po oda. Kartais galima suleisti tiesiai į naviką.

Pertraukos tarp dozių priklauso nuo indikacijos, vartojimo metodo, paciento amžiaus ir būklės. Rekomenduojama perskaičiuoti dozę, atsižvelgiant į paciento kūno paviršiaus plotą.

Plokščialąstelinis vėžys

- 10–15 x 10³ TV/m² kūno paviršiaus ploto dozė į raumenis arba į veną vieną arba du kartus per savaitę. Po to gydymas gali būti tęsiamas kelias savaites arba, kas būna daug dažniau, su 3–4 savaitių pertraukomis, kol suvartojama visa 400 x 10³ TV kaupiamoji dozė.
- 10–15 x 10³ TV/m² kūno paviršiaus ploto paros dozės infuzija per 6–24 val. į veną 4–7 paras iš eilės kas 3–4 savaites. Stomatito pasireiškimas yra stipriausias rodiklis individualiai didžiausiai toleruojamai dozei nustatyti.

Sėklidžių vėžys

- 10–15 x 10³ TV/m² kūno paviršiaus ploto dozė į raumenis arba į veną vieną arba du kartus per savaitę. Po to gydymas gali būti tęsiamas kelias savaites arba, kas būna daug dažniau, su 3–4 savaitių pertraukomis, kol suvartojama visa 400 x 10³ TV kaupiamoji dozė.
- 10–15 x 10³ TV/m² kūno paviršiaus ploto paros dozės infuzija per 6–24 val. į veną 5–6 paras iš eilės kas 3–4 savaites. Stomatito pasireiškimas yra stipriausias rodiklis individualiai didžiausiai toleruojamai dozei nustatyti.

Piktybinė limfoma (Hodžkino (Hodgkin), ne Hodžkino (non-Hodgkin))

- Vartojant vien šį vaistinį preparatą, rekomenduojama dozė yra 5–15 x 10³ TV vieną arba du kartus per savaitę, kol bus suvartota visa 225 x 10³ TV dozė.

Dėl anafilaksinių reakcijų rizikos padidėjimo limfoma sergantiems pacientams gydymą šioje populiacijoje reikia pradėti mažesnėmis dozėmis (pvz., 2 x 10³ TV).

Jeigu per 4 stebėjimo valandas neatsiranda ūminių reakcijų, toliau vaistinį preparatą galima dozuoti pagal normalų planą.

Su piktybiniu naviku susijusios skysčio sankaupos krūtinplėvės ertmėje, suleidžiant vaistinį preparatą į krūtinplėvės ertmę

Monoterapija bleomicinu, suleidžiant vieną ne didesnę kaip 60 x 10³ TV dozę į krūtinplėvės ertmę. Daugiau informacijos galima rasti šiuolaikinėje literatūroje.

Po krūtinplėvės ertmės drenavimo per drenavimo adatą ar kaniulę suleidžiama 60 x 10³ TV bleomicino, ištirpinto 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo. Suleidus vaistinį preparatą, adata ar kaniulė pašalinama. Pririekus, vaistinį preparatą galima skirti pakartotinai.

Maždaug 45 % bleomicino gali būti absorbuota, todėl į tai reikia atsižvelgti, nustatant visą dozę (pagal kūno paviršiaus plotą, inkstų funkciją, plaučių funkciją).

Kombinuotas gydymas

Išsamią informaciją apie gydymo planus, taikomus pagal specifines indikacijas, galima rasti šiuolaikinėje literatūroje.

Taikant kombinuotą gydymą, bleomicino dozę gali prireikti keisti.

Vartojant bleomiciną kartu su spinduline terapija, padidėja gleivinės pažaidos rizika. Dėl to gali tekti sumažinti bleomicino dozę.

Bleomicinas dažnai būna sudėtinės chemoterapinės programos dalis (pvz., gydant plokščialąstelinį vėžį, sėklidžių vėžį ir limfomą).

Parenkant ir dozuojant panašų toksinį poveikį sukeliančius vaistinius preparatus, jeigu jie vartojami

spc (LT) Bleomycin medac 15 000 IU (Ph. Eur.), powder for solution for injection

National version: 10/2022

pagal kombinuoto gydymo planą, reikia atsižvelgti į bleomicino toksinį poveikį gleivinei.

Senyviems

Visą bleomicino dozę senyviems pacientams reikia sumažinti taip:

<i>Amžius (metais)</i>	<i>Visa dozė (TV)</i>	<i>Dozė per savaitę (TV)</i>
≥ 80	100 x 10 ³ TV	15 x 10 ³ TV
70–79	150–200 x 10 ³ TV	30 x 10 ³ TV
60–69	200–300 x 10 ³ TV	30–60 x 10 ³ TV
< 60	400 x 10 ³ TV	30–60 x 10 ³ TV

Vaikų populiacija

Kol bus gauta daugiau informacijos, vaikams bleomicinas gali būti skiriamas tik išskirtiniais atvejais specializuotuose centruose. Dozę reikia nustatyti, atsižvelgiant į rekomenduojamą dozę suaugusiesiems, ir perskaičiuoti pagal kūno paviršiaus plotą bei kūno svorį.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, ypač kai kreatinino klirensas yra < 35 ml/min., bleomicino eliminacija pailgėja. Visgi specialių dozavimo keitimo rekomendacijų tokiems pacientams nėra, bet siūloma: pacientams, kuriems yra vidutinis inkstų nepakankamumas (glomerulų filtracijos greitis (GFG) yra 10–50 ml/min.), reikia skirti 75 % įprastos dozės, vartojant normaliais dozavimo intervalais, o pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas (GFG yra mažesnis kaip 10 ml/min.), reikia skirti 50 % įprastos dozės, vartojant normaliais dozavimo intervalais. Pacientams, kurių GFG yra didesnis kaip 50 ml/min., dozavimo keisti nebūtina.

Vartojimo metodas

Injekcija į raumenis ir po oda

Reikiamą dozę reikia ištirpinti ne didesniame kaip 5 ml tinkamo tirpiklio (pvz., natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo) kiekyje. Jeigu injekcijos vietoje atsiranda skausmas, į tinkamą injekcinį tirpalą galima pridėti vietinio anestetiko (1 % lidokaino tirpalo).

Vartojimas į veną

Reikiamą dozę reikia ištirpinti 5–1000 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo ir lėtai suleisti arba pridėti į leidžiamą infuziją.

Vartojimas į arteriją

Lėta infuzija su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu.

Vartojimas į krūtinplėvės ertmę

60 x 10³ TV ištirpinti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo.

Lokali injekcija arba injekcija į naviką

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpale ištirpinamas toks bleomicino kiekis, kad būtų gauta 1–3 x 10³ TV/ml tirpalo koncentracija.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Ūminė infekcinė plaučių liga arba sunkus plaučių funkcijos sutrikimas.
- Su bleomicinu susijęs toksinis poveikis plaučiams arba plaučių funkcijos susilpnėjimas, kuris gali rodyti su bleomicinu susijusį toksinį poveikį plaučiams.
- Smegenėlių ataksija su defektine DNR.
- Žindymo laikotarpis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bleomicinu gydomiems pacientams reikia reguliariai tirti plaučių funkciją, taip pat kas savaitę atlikti krūtinės ląstos rentgenologinį tyrimą. Tai reikėtų daryti iki 4 savaičių po gydymo pabaigos, pacientus reikia kliniškai stebėti apie 8 savaites.

Kartu taikant spindulinį krūtinės ląstos gydymą, krūtinės ląstos rentgenologinį tyrimą atlikti reikėtų dar dažniau. Plaučių funkcijos tyrimas, ypač anglies monoksido difuzijos ir gyvybinės plaučių talpos duomenų nustatymas, dažnai leidžia anksti diagnozuoti toksinį poveikį plaučiams.

Jeigu atsiranda nepaaiškinamas kosulys, dusulys ar krepitacija apatinėse plaučių skiltyse arba jeigu krūtinės ląstos rentgenograma rodo retikulinį intersticiumo vaizdą („tinklelį“), bleomicino vartojimą būtina nedelsiant nutraukti, kol bus paneigtas galimas bleomicino toksinis poveikis. Rekomenduojama skirti vartoti antibiotikų ir, prireikus, kortikosteroidų (pvz., 100 mg hidrokortizono [natrio sukcinato pavidalu] į raumenis 5 paras, vėliau po 10 mg prednizolono 2 kartus per parą).

Jeigu bleomicinas sukėlė plaučių pažeidimą, daugiau bleomicino vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Manoma, kad toksinis bleomicino poveikis plaučiams priklauso nuo dozės ir gerokai padidėja, jeigu visa dozė yra didesnė kaip 400×10^3 TV. Didesnę kaip 400×10^3 TV visą dozę reikia skirti labai atsargiai.

Aiškų bleomicino toksinio poveikio plaučiams padidėjimas yra susijęs su visa 400×10^3 TV doze, be to, jis gali pasireikšti ir vartojant žymiai mažesnes dozes, ypač senyviems pacientams, ligoniams, kurių kepenų ar inkstų funkcija yra susilpnėjusi, kuriems prieš pradedant gydymą, yra plaučių liga, kuriems buvo taikyta plaučių spindulinė terapija, ir pacientams, kuriems taikoma oksigenoterapija. Tai yra toksinio poveikio plaučiams rizikos veiksniai.

Bleomicinu gydomiems pacientams negalima atlikti plaučių funkcijos mėginio su 100 % deguonies. Rekomenduojama plaučių funkcijos mėginiui vartoti 21 % deguonies mišinį.

Bleomicinas veikia plaučių audinį, todėl šį vaistinį preparatą vartojantiems pacientams yra didesnė toksinio poveikio plaučiams atsiradimo rizika operacijos metu vartojant deguonį. Žinoma, kad ilga labai didelių deguonies koncentracijų ekspozicija sukelia plaučių pažeidimą, o pavartojus bleomicino, plaučių pažeidimą gali atsirasti esant mažesnėms deguonies koncentracijoms už tas, kurios paprastai laikomos saugiomis. Taigi operacijos metu būtina užtikrinti optimalų įkvepiamo deguonies frakcijos (FiO_2) valdymą, atitinkantį pakankamą organizmo prisotinimą deguonimi (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Bleomiciną reikia labai atsargiai vartoti plaučių vėžiu sergantiems pacientams, nes nustatyta, kad jiems toksinis poveikis plaučiams pasireiškė dažniau.

Senyvi žmonės yra jautresni bleomicinui.

Toksinis poveikis plaučiams retkarčiais buvo stebimas ir jaunesniems pacientams, gydomiems mažesne doze.

2/3 suvartotos bleomicino dozės šalinama su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu, šalinimo greičiui didelę įtaką daro inkstų funkcija.

Pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, vartojant įprastas dozes, vaistinio preparato koncentracija plazmoje labai padidėja.

Šio vaistinio preparato nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu vartoti negalima. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad bleomicinas, kaip ir dauguma citostatinių vaistinių preparatų, gali turėti teratogeninių ir mutageninių savybių. Todėl pacientai ir pacientės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą dar šešis mėnesius po gydymo pabaigos (žr. 4.6 skyrių).

Kaip ir kitos citotoksinės veikliosios medžiagos, bleomicinas pacientams su greitai augančiais navikais gali sukelti naviko lizės sindromą. Tinkamas palaikomasis gydymas ir farmakologinės priemonės gali apsaugoti nuo tokių komplikacijų ar jas palengvinti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Digoksinas

Gauta pranešimų apie digoksino poveikio susilpnėjimą dėl šio vaistinio preparato biologinio prieinamumo sumažėjimo vartojant jį per burną kartu su bleomicinu.

Fenitoinas ir fosfofenitoinas

Gauta pranešimų apie fenitoino, vartojamo kartu su bleomicinu, koncentracijos sumažėjimą, todėl dėl citotoksinių vaistinių preparatų sukulto fenitoino absorbcijos iš virškinimo trakto sumažėjimo gali padidėti traukulių paūmėjimo rizika. Kita vertus, kartu vartojant fenitoiną / fosfofenitoiną, gali padidėti bleomicino metabolizmas kepenyse ir sumažėti antinavikinio poveikio veiksmingumas. Todėl vartoti kartu yra nerekomenduojama.

Žiemių alkaloidai

Pacientams, kuriems diagnozuotas sėklidžių vėžys ir yra gydomi bleomicino bei žiemių alkaloidų deriniu, buvo pastebėtas į Reino (*Raynaud*) fenomeną panašus sindromas: periferinių kūno dalių išemija, dėl kurios gali atsirasti audinių (rankų ir kojų pirštų, nosies) nekrozė.

Gyvos vakcinos

Imunitetą slopinančiais chemoterapiniais vaistiniais preparatais gydytų pacientų skiepijimas gyvomis vakcinomis, pavyzdžiui, vakcina nuo geltonojo drugio, sukėlė sunkią mirtiną infekcinę ligą. Šių preparatų vartoti kartu negalima.

Rizika yra didesnė pacientams, kurių imunitetas jau yra nusilpęs dėl pagrindinės ligos. Reikia skiepyti inaktyvintą vakciną, jeigu tai įmanoma (poliomielitas).

Nefrotoksinės medžiagos, pvz., cisplatina

Dėl cisplatinos sukeltos inkstų pažeidimo gali sumažėti bleomicino klirensas. Gauta pranešimų, kad bleomicinu ir cisplatina gydytiems pacientams pasireiškė sunkesnis toksinis poveikis plaučiams, kai kurie atvejai buvo mirtini.

Deguonis

Deguonies vartojimas anestezijos metu gali sukelti plaučių fibrozę.

Pacientams, kurie gydomi bleomicinu, yra didesnė toksinio poveikio plaučiams rizika, jeigu jiems operacijos metu duodama gryno deguonies. Operacijos metu ir po jos rekomenduojama vartoti mažesnės koncentracijos deguonies mišinius (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Spindulinė terapija

Kartu taikant spindulinę terapiją, gali padidėti toksinio poveikio plaučiams ir odai rizika.

Anksčiau taikyta arba šiuo metu taikoma krūtinės spindulinė terapija yra svarbus veiksnys, kuris gali didinti toksinio poveikio plaučiams dažnį ir sunkumą.

Buvo pranešta apie padidėjusią toksinio poveikio plaučiams riziką, kai kartu su bleomicinu vartojama kitų toksinių poveikių plaučiams sukeliančių veikliųjų medžiagų (pvz.: karmustino, mitomicino C, ciklofosfamido, metotreksato).

Ciklosporinas, takrolimuzas

Derinys su bleomicinu gali sukelti pernelyg didelį imuniteto slopinimą ir su juo susijusią limfinio audinio proliferacijos riziką.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie bleomicino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis ir atsižvelgiant į vaistinio preparato farmakologinį poveikį, gali būti embriono ir vaisiaus apsigimimų rizika.

Todėl Bleomycin medac nėštumo metu, ypač pirmąjį trimestrą, vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti bleomicinu.

Jeigu pacientė pastoja gydymo metu, ją reikia informuoti apie riziką vaisiui ir atidžiai stebėti. Reikia apsvarstyti genetinės konsultacijos galimybę. Be to, genetinė konsultacija rekomenduojama pacientams, kurie po gydymo nori susilaukti vaikų.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Baigę gydymą, pacientai ir pacientės dar šešis mėnesius turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Nežinoma, ar bleomicinas/ metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Bleomicino negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių) dėl galimo labai kenksmingo poveikio kūdikiui.

Vaisingumas

Prieš pradėdamas gydymą, reikia kreiptis patarimo dėl spermos konservavimo, nes dėl gydymo bleomicinu gali negrįžtamai sutrikti vaisingumas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kai kuris nepageidaujamas poveikis (pvz., pykinimas, vėmimas, nuovargis) gali netiesiogiai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bleomicinas, kaip ir dauguma citostatinių vaistinių preparatų, gali sukelti ūminį ir uždelstą toksinį poveikį.

Ūminiai simptomai: anoreksija, nuovargis, pykinimas ir karščiavimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Šioje lentelėje pateikiamas dažnis apibūdintas šiomis sutartinėmis kategorijomis:

Labai dažnas ($\geq 1/10$)

Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)

Nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)

Retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)

Labai retas ($< 1/10\ 000$)

Nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Dažnis ir šalutinis poveikis
Infekcijos ir infestacijos	<u>Nežinomas</u> Infekcija, sepsis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Nedažnas</u> Toksinis poveikis kaulų čiulpams, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, kraujavimas <u>Retas</u> Febrili neutropenija

Organų sistemų klasė	Dažnis ir šalutinis poveikis
	<u>Nežinomas</u> Pancitopenija, anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	<u>Dažnas</u> Padidėjusio jautrumo, idiosinkrazijos reakcija į vaistą, anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> Apetito sumažėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	<u>Nežinomas</u> Parestezija, hiperestezija
Širdies sutrikimai	<u>Retas</u> Miokardo infarktas, vainikinės arterijos liga
Kraujagyslių sutrikimai	<u>Retas</u> Kraujagyslių pažeidimai, smegenų kraujotakos sutrikimai, smegenų kraujagyslių uždegimas, hemolizinis ureminis sindromas, arterinė trombozė <u>Nežinomas</u> Hipotenzija, giliųjų venų trombozė, Reino (angl. <i>Raynaud</i>) sindromas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląštos ir tarpuplaučio sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> Intersticinis plaučių uždegimas, plaučių fibrozė <u>Dažnas</u> Ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, plaučių embolija
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> Pykinimas, vėmimas, gleivinių uždegimas, stomatitas, gleivinių išopėjimas <u>Nedažnas</u> Viduriavimas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	<u>Retas</u> Kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> Rimbo pavidalo dermatitas (angl. <i>Flagellate dermatitis</i>), hiperpigmentacija, odos hipertrofija, hiperkeratozė, paraudimas, išbėrimas, odos strijos, pūslės, nagų pokyčiai, nuplikimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<u>Nežinomas</u> Raumenų skausmas, galūnių skausmas, sklerodermija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<u>Nežinomas</u> Pakitę spermatozoidai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Labai dažnas</u> Vietinis patinimas (pirštų galų ir atramos vietų) <u>Dažnas</u> Karščiavimas <u>Retas</u> Pavartojus vaistinio preparato į kūno ertmę: hipotenzija, kūno temperatūros padidėjimas <u>Labai retas</u> Naviko lizės sindromas <u>Nežinomas</u> Skausmas injekcijos vietoje, tromboflebitas infuzijos vietoje
Tyrimai	<u>Labai dažnas</u> Kūno svorio mažėjimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Neatrodo, kad bleomicinas turėtų reikšmingų kaulų čiulpų slopinimo savybių. Gali pasireikšti lengva trombocitopenija, kuri baigus gydymą, greitai išnyksta. Šis pokytis atsiranda dėl padidėjusio trombocitų sunaudojimo ir negali būti priskirtas trombocitų gamybos sumažėjimui.

Imuninės sistemos sutrikimai

Sunkios padidėjusio jautrumo ar idiosinkrazijos reakcijos, panašios į klinikinę anafilaksiją, kurios pasireiškė maždaug 1 % pacientų, visų pirma limfoma sergantiems pacientams.

Anafilaksinės reakcijos gali prasidėti iš karto arba vėliau, po kelių valandų ir paprastai pasireiškia po pirmosios ar antrosios dozės. Simptomai apima hipotenziją, psichinį sumišimą, karščiavimą, šaltkrėtį, švokštimą, jos gali būti mirtinos. Taikomas simptominis gydymas, įskaitant skysčių infuziją, kraujo spaudimą didinančių ir antihistamininių vaistinių preparatų bei kortikosteroidų vartojimą.

Kraujagyslių sutrikimai

Pranešta apie hipotenzijos atvejus Hodžkino (*Hodgkin*) liga sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti didele pradine doze. Gali pasireikšti arterinė hipotenzija ir venų nepratekamumas.

Kraujagyslių pažeida (pvz., miokardo infarktas, išeminė širdies liga, smegenų kraujotakos sutrikimai, smegenų kraujagyslių uždegimas, hemolizinis ureminis sindromas, Reino (*Raynaud*) sindromas).

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Sunkiausias nepageidaujamas poveikis yra intersticinis plaučių uždegimas, kuris gali pasireikšti gydymo bleomicinu metu ir pavieniais atvejais jį baigus. Intersticinis plaučių uždegimas pasireiškė maždaug 10 % bleomicinu gydytų pacientų. Bleomicino sukeltas plaučių uždegimas pavieniais atvejais gali sukelti plaučių fibrozę ir maždaug 1 % bleomiciną vartojusių pacientų buvo mirtinas. Toksinio poveikio plaučiams rizika didėja, didėjant kaupiamajai dozei. Toksinis poveikis senyvų pacientų ir pacientų, kuriems taikyta krūtinės spindulinė terapija arba taikyta oksigenoterapija, plaučiams gali pasireikšti vartojant net labai mažą visą dozę.

Manoma, kad pacientams, kurie prieš operaciją vartojo bleomiciną, yra didesnė toksinio poveikio plaučiams atsiradimo rizika. Jeigu yra vartojamas dujų mišinys, kuriame yra daugiau kaip 21 % deguonies, operacijos metu ir po jos rekomenduojama sumažinti deguonies koncentraciją (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Plaučiuose atsiranda kraujagyslių pokyčių, kurie iš dalies paveikia kraujagyslių sienelės elastingumą. Jeigu pasireiškia nepaaiškinamas kosulys, dusulys, krepitacija apatinėse plaučių skiltyse ar jeigu krūtinės ląstos rentgenograma rodo retikulinį intersticiumo vaizdą („tinklelį“), bleomicino vartojimą būtina nutraukti ir jo nevertoti, kol bus paneigtas galimas bleomicino toksinis poveikis. Su bleomicinu susijusio toksinio poveikio plaučiams specifinio gydymo nėra. Gauta pranešimų apie vieną kitą gydymo kortikosteroidais palankaus poveikio atvejį.

Virškinimo trakto sutrikimai

Daugumai pacientų (daugiau kaip 50 % pacientų), kuriems taikytas visas gydymo bleomicinu kursas, pasireiškė gleivinių ar odos pažeida (žr. 4.8 skyriuje skyrelį „*Odos ir poodinio audinio sutrikimai*“). Gleivinių išopėjimą gali skatinti kartu su bleomicinu taikomas spindulinis gydymas arba kitų vaistinių preparatų, kurie sukelia toksinį poveikį gleivinėms, vartojimas.

Gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui, pavyzdžiui, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas, kūno svorio mažėjimas ir gleivinių uždegimas (mukozitas, stomatitas), visų pirma vartojant dideles dozes. Galima vartoti vėmimą slopinančius vaistinius preparatus. Stomatitas retai būna sunkus ir paprastai išnyksta baigus gydymą. Apetito nebuvimas ir kūno svorio sumažėjimas yra dažnas ir gali tęstis dar ilgą laiką baigus gydymą.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Daugumai pacientų (daugiau kaip 50 % pacientų), kuriems taikytas visas gydymo bleomicinu kursas, pasireiškė odos ar gleivinių pažeidimai (žr. 4.8 skyriuje skyrelį „*Virškinimo trakto sutrikimai*“). Šis nepageidaujamas poveikis paprastai pasireiškia antrąją ar trečiąją gydymo savaitę, paprastai būna laikinas, bet ne visada.

Rimbo pavidalo pigmentacija yra lokali odos hiperpigmentacijos forma, kuri pasireiškia 8-38 % bleomicinu gydytų pacientų. Pažeidimai priklauso nuo dozės ir pasireiškia kaip linijiniai, su niežėjimu susijusi hiperpigmentacija. Pirštų galų sustorėjimas, hiperkeratozė, paraudimas, jautrumo padidėjimas, patinimas, eritema, egzantema (visų pirma rankų ir pėdų), strijos, pūslės, nagų pokyčiai, odos patinimas atamos vietose, pavyzdžiui, alkūnėse, ir plaukų slinkimas retai būna sunkūs ir paprastai išnyksta baigus gydymą.

Be to, gauta pranešimų apie sklerodermijos atvejus bleomicinu gydytiems pacientams.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Chemoterapijos bleomicinu metu ir iš karto po jos gali atsirasti aneuploidinių spermatozoidų.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Praėjus 2–6 val. po pirmosios injekcijos, gali pasireikšti karščiavimas (žr. 4.8 skyriuje skyrelį „*Imuninės sistemos sutrikimai*“). Ilgalaikio karščiavimo atveju gali prireikti vartoti karščiavimą mažinančių vaistinių preparatų. Toliau leidžiant vaistinį preparatą, karščiavimas pasireiškia vis rečiau.

Pavartojus vaistinio preparato į veną, infuzijos vietoje gali pasireikšti tromboflebitas, pavartojus vaistinio preparato į veną arba kūno ertmę, gali pasireikšti skausmas injekcijos vietoje ar naviko srityje.

Jeigu bleomicinas vartojamas kaip sudėtinės chemoterapijos plano dalis, parenkant ir dozuojant panašų toksinį poveikį sukeliančius vaistinius preparatus, reikia atsižvelgti į bleomicino toksinį poveikį.

Vartojant kitus citostatinius vaistinius preparatus, gali tekti keisti dozę.

Pranešta apie ūmines reakcijas, pasireiškusias kūno temperatūros padidėjimu bei ūminiu kraujotakos ir kvėpavimo nepakankamumu po didesnių nei rekomenduojamos dozių suleidimo į veną.

Retai pranešta apie hipotenziją, kūno temperatūros padidėjimą ir su vaistinio preparato vartojimu susijusius mirties atvejus po bleomicino suleidimo į kūno ertmes.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujama reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Specialaus priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju gali pasireikšti tokios ūminės reakcijos: hipotenzija, karščiavimas, pulso padažnėjimas ir bendrieji šoko simptomai. Gydymas yra simptominis. Reikia atidžiai stebėti plaučių funkciją ir kraujo rodmenis.

Atsiradus kvėpavimo komplikacijų, pacientus reikia gydyti kortikosteroidais ir plataus spektro antibiotikais. Paprastai plaučių reakcijos į perdozavimą (fibrozė) yra negrįžtamos, išskyrus atvejus, kai jos diagnozuojamos ankstyvoje stadijoje. Bleomicinas nepašalina iš organizmo dializės metu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti citostatiniai antibiotikai, ATC kodas – L01DC 01.

Bleomicinas yra citostatinis antibiotikas: tai struktūriškai panašių šarminių vandenyje tirpių glikopeptidinių antibiotikų, sukeliančių citostatinį poveikį, mišinys. Bleomicino poveikis priklauso nuo sąveikos su viengubomis ir dvigubomis DNR jungtimis. Dėl šios sąveikos viengubos ir dvigubos jungtys nutrūksta, todėl slopinamas ląstelės dalijimasis, augimas ir DNR sintezė.

Be to, bleomicinas paveikia RNR ir baltymo sintezę, bet mažesne apimtimi. Jautriausios yra G2 ir M ląstelės ciklo fazėse esančios ląstelės.

Svarbiausias bleomicino selektyvumo audiniams veiksnys yra tarpląstelinio inaktyvavimo skirtumai. Plokščiojo epitelio ląstelės menkai hidrolizuoja bleomiciną, todėl jos yra labai jautrios šio vaistinio preparato poveikiui. Jautriuose audiniuose, kaip ir normaliuose naviko audiniuose, dažnai atsiranda chromosomų sutrikimų, pavyzdžiui, fragmentacija, chromatidžių įtrūkiai ir translokacijos.

Labiau diferencijuoti navikai paprastai reaguoja geriau nei anaplaziniai.

Bleomicinas yra skaldomas fermentiniu būdu pirmiausiai plazmoje, kepenyse ir kituose organuose bei mažesne apimtimi odoje ir plaučiuose.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Bleomicinas vartojamas parenteriniu būdu. Suleistas į krūtinplėvės ar pilvaplėvės ertmę, bleomicinas absorbuojamas į sisteminę kraujotaką. Į kraujotaką patenka maždaug 45 % į krūtinplėvės ertmę suleistos dozės.

Suleidus 15×10^3 TV vaistinio preparato dozę žmogui į raumenis, didžiausia 1 TV/ml koncentracija plazmoje atsiranda praėjus 30 minučių po pavartojimo. Suleidus 15×10^3 TV/m² kūno paviršiaus ploto dozę žmogui į veną, pasiekta 1–10 TV/ml didžiausia koncentracija kraujo plazmoje.

Nepertraukiama 30×10^3 TV bleomicino infuzija per parą į veną 4–5 paras lėmė 1–3 TV/ml vidutinę pusiausvyros koncentraciją plazmoje.

Pasiskirstymas

Parenteriniu būdu vartojamas bleomicinas pasiskirsto pirmiausiai odoje, plaučiuose, inkstuose, pilvaplėvėje ir limfoje. Kaulų čiulpuose būna tik mažos vaistinio preparato koncentracijos. Jeigu smegenų dangalai nepažeisti, bleomicinas nepajėgia prasiskverbti per hepatoencefalinį barjerą. Tariamasis pasiskirstymo tūris yra maždaug 17,5 l/m² kūno paviršiaus ploto. Bleomicinas prasiskverbia per placentą.

Plazmoje bleomicinas menkai prisijungia prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Metabolizmas išaiškintas nepilnai.

Bleomicinas yra inaktyvinamas fermentiniu hidrolizės būdu pirmiausiai plazmoje, kepenyse ir kituose organuose bei mažesne apimtimi odoje ir plaučiuose.

Eliminacija

Vaistinį preparatą suleidus į veną švirkštine pompa, klirensas būna greitas ir būna dvi eliminacijos fazės: po trumpos pradinės fazės ($t_{1/2\alpha}$ 24 min.) būna ilgesnė galutinė fazė ($t_{1/2\beta}$ 2–4 val.). Švirkštine pompa suleidus į veną 15×10^3 TV/m² kūno paviršiaus ploto dozę, didžiausia koncentracija plazmoje

būna 1–10 µg/ml. Po nepertraukiamos infuzijos į veną pusinės eliminacijos periodas gali pailgėti iki maždaug 9 val.

Maždaug 2/3 suvartoto bleomicino kiekio šalinama su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Ekskrecijos greitis labai priklauso nuo inkstų funkcijos.

Pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, vartojant įprastas dozes, vaistinio preparato koncentracija plazmoje labai padidėja.

Bleomicinas nepasišalina iš organizmo dializės metu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atsižvelgiant į farmakologines savybes, bleomicinas sukelia mutageninį, kancerogeninį ir teratogeninį poveikį, kurį galima įrodyti atitinkamose eksperimentinėse sistemose.

Mutageninis poveikis žmogui yra tikėtinas esant kliniškai reikšmingoms ekspozicijoms.

Dėl toksinio poveikio reprodukcijai pelėms ir žiurkėms buvo pastebėta įvairių pokyčių. Triušiams teratogeninio poveikio nepastebėta. Tyrimų su pelėmis duomenimis, patelių dauginimosi ląstelės buvo jautresnės bleomicino poveikiui nei patinų ląstelės.

Žmogaus kaulų čiulpuose pastebėta nenormalių chromosomų. Kokį poveikį tai turi žmogaus embriono ar vaisiaus vystymuisi, nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Nėra.

6.2 Nesuderinamumas

Bleomicino tirpalų negalima maišyti su tirpalais, kuriuose yra būtinųjų aminorūgščių, riboflavino, askorbo rūgšties, deksametazono, aminofilino, furozemido, karindacilino, cefalotino natrio druskos, terbutalino, hidrokortizono, karbenicilino, nafcilino, benzilpenicilino, cefazolino, metotreksato ir mitomicino, nes pasireiškia cheminis, farmacinis arba fizinis vaistinių preparatų nesuderinamumas.

Medžiagos, kurių struktūroje yra sulfhidrilo grupė (pvz., gliutationas), panaikina bleomicino poveikį.

Susiformuoja bleomicino chelatai su divalenčiais ir trivalenčiais katijonais, todėl vaistinio preparato negalima maišyti su tirpalais, kuriuose yra tokių katijonų (ypač vario).

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Po paruošimo

Flakone paruošto vaistinio preparato tirpalo cheminės ir fizinės savybės 2 °C-8 °C temperatūroje nekinta 24 valandas, o 25 °C temperatūroje 72 valandas.

Po praskiedimo

Po praskiedimo, cheminės ir fizinės savybės stiklo flakonuose ir polipropileno švirkštuose 25 °C temperatūroje nekinta 72 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau tirpalo paprastai negalima laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje ilgiau kaip 24 valandas, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas buvo ruoštas/skiestas kontroliuojamomis patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml bespalvis I tipo stiklo flakonas, uždarytas butilo gumos kamščiu, padengtu aliuminiu (vidinis dangtelis) ir polipropilenu (žalias išorinis dangtelis).

Pakuotės dydis: 1 arba 10 flakonų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tik vienkartiniam vartojimui. Likučius sunaikinti.

Injekcija į veną

Ištirpinkite flakono turinį 5–10 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo.

Infuzija į veną

Ištirpinkite flakono turinį 200–1000 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo.

Injekcija į raumenis ir po oda

Ištirpinkite bleomicino 15000 TV flakono turinį 1–5 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo. Jeigu injekcijos vietoje atsiranda skausmas, į paruoštą injekcinį tirpalą galima pridėti vietinio anestetiko.

Vartojimas į arteriją

Lėta infuzija su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu.

Vartojimas į krūtinplėvės ertmę

60 x 10³ TV bleomicino yra ištirpinama 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo.

Lokali injekcija, injekcija į naviką

Bleomicinas ištirpinamas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpale, kad tirpalo koncentracija būtų 1-3 x 10³ TV/ml.

Saugus vaistinio preparato ruošimas

Ruošiant ir vartojant citostatinius vaistinius preparatus, reikia laikytis įprastų atsargumo priemonių. Būtina susipažinti su atitinkamomis saugaus antinavikinių vaistinių preparatų tvarkymo rekomendacijomis dėl saugumo informacijos ir tvarkymo.

Pasiruošimu turi pasirūpinti specialiai parengtas personalas. Nėščios moterys turi būti išpėtos vengti darbo su citotoksinais vaistiniais preparatais. Ruošti reikia aseptinėmis sąlygomis, tam skirtoje vietoje. Šioje vietoje draudžiama rūkyti, valgyti ar gerti. Būtina naudoti apsaugines priemones: mūvėti pirštines, nešioti kaukę, apsauginius akinius ir dėvėti apsauginę aprangą. Rekomenduojama naudoti laminarinio oro srauto spintą. Vartojimo metu reikia mūvėti pirštines. Tvarkant atliekas, reikia atsizvelgti į šio vaistinio preparato citotoksinį pobūdį. Būtina saugotis, kad vaistinio preparato nepatektų į akis, ant odos ar gleivinių. Tiesioginio kontakto atveju, šią vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu. Odai valyti galima naudoti muilą. Valant išskyras ir vėmalus, būtina laikytis atsargumo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija
Tel: +49 4103 8006-0
Faksas: +49 4103 8006-100
El. paštas: dra@medac.de

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

15000 TV/10 ml N10 - LT/1/11/2416/001
15000 TV/10 ml N1 - LT/1/11/2416/002

9. REGISTRAVIMO/ PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. balandžio mėn. 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. vasario mėn. 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2022 m. spalio 19 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt/>