SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bleomedac 15000 IU
prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka 10 ml obsahuje 15000 IU (Eur. liekopis) bleomycínium-sulfátu.
1 mg suchej hmotnosti prášku zodpovedá minimálne 1500 IU (Eur. liekopis).

1 U (Liekopis USA) zodpovedá 1000 IU (Eur. liekopis)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.
Kompaktná hmota je tvorená bielym alebo žltkastým práškom v uzavretých injekčných liekovkách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bleomycín sa takmer vždy podáva v kombinácii s inými cytostatickými liečivami a/alebo s rádioterapiou.

Bleomedac je určený na liečbu:
- Skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC) hlavy a krku, vonkajších genitálií a krčka maternice.
- Hodgkinovho lymfómu.
- Non-Hodgkinovho lymfómu stredného a vysokého stupňa malignity u dospelých.
- Rakoviny semenníkov (seminómu a neseminomatózneho nádoru).
- Intrapleurálnu liečbu malígneho pleurálneho výpotku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Varovanie

Pri všetkých terapeutických indikáciách je dávkovanie uvedené v IU a nie v mg. Niektoré liečebné protokoly môžu uvádzať „mg“ namiesto jednotiek (U alebo IU). Takáto hodnota mg sa vzťahuje na mg v zmysle účinnosti a nie na mg v zmysle množstva suchej látky, čo predstavuje rôzne hodnoty. Naším odporúčaním je ignorovať takéto dávkovanie v mg a v skutočnosti použiť dávkovanie v medzinárodných jednotkách (IU), ako je uvedené v tomto SmPC pri príslušných terapeutických indikáciách.
Pripomíname, že 1 mg suchej látky zodpovedá minimálne 1500 IU (pozri časť 2). I tak však rozhodne odporúčame **nepoužívať tento prevod**, keďže to môže viesť k predávkovaniu kvôli rozdielom medzi

mg v zmysle účinnosti a mg v zmysle množstva suchej látky. Preto sa má tento liek predpisovať len v medzinárodných jednotkách (IU).

Bleomycín má byť podávaný iba pod najprísnejším dohľadom lekára špecializovaného na podávanie onkolytík, najlepšie v nemocnici, v ktorej sú skúsenosti s takýmito terapiami.

Bleomycín sa môže podávať intravenózne, intramuskulárne, intrapleurálne, intraperitoneálne, intraarteriálne alebo subkutánne. Občas môže byť indikovaná lokálna injekcia priamo do nádoru.

Dávka a intervaly medzi podaním injekcií závisia od indikácie, spôsobu podávania, veku a stavu pacienta. Odporúča sa upraviť dávku podľa telesného povrchu pacienta.

Skvamocelulárny karcinóm
- Intramuskulárna alebo intravenózna injekcia 10 – 15 x 10^3 IU/m^2 jedenkrát alebo dvakrát týždenne. V liečbe sa môže pokračovať počas po sebe nasledujúcich týždňov, alebo, čo je častejšie, v 3 – 4-týždňových intervaloch, až do celkovej kumulatívnej dávky 400 x 10^3 IU.
- Intravenózna infúzia 10 – 15 x 10^3 IU/m^2 denne trvajúca 6 – 24 hodín počas 4 až 7 po sebe nasledujúcich dní raz za 3 až 4 týždne. Výskyt stomatitídy je najvýraznejším ukazovateľom pre stanovenie maximálnej tolerovanej dávky u jednotlivca.

Rakovina semenníkov
- Intramuskulárna alebo intravenózna injekcia 10 – 15 x 10^3 IU/m^2 jedenkrát alebo dvakrát týždenne. V liečbe sa môže pokračovať počas po sebe nasledujúcich týždňov, alebo, čo je častejšie, v 3 – 4 týždňových intervaloch, až do celkovej kumulatívnej dávky 400 x 10^3 IU.
- Intravenózna infúzia 10 – 15 x 10^3 IU/m^2 denne trvajúca 6 – 24 hodín počas 5 až 6 po sebe nasledujúcich dní raz za 3 až 4 týždne. Výskyt stomatitídy je najvýraznejším ukazovateľom pre stanovenie maximálnej tolerovanej dávky u jednotlivca.

Malígne lymfómy (Hodgkinove, nonHodgkinove)
- Pri použití lieku v monoterapii sa odporúča dávka 5 – 15 x 10^3 IU jedenkrát až dvakrát týždenne, až do celkovej dávky 225 x 10^3 IU.

Vzhľadom na zvýšené riziko anafylaktickej reakcie u pacientov s lymfómom sa má liečba v tejto populácii začať nižšími dávkami (napríklad 2 x 10^3 IU).
Ak sa v priebehu 4 hodinového sledovania nevyskytnú žiadne akútne reakcie, je možné riadiť sa zvyčajnou dávkovacou schémou.

Intrapleurálna liečba malígnych pleurálnych výpotkov
Bleomycín v monoterapii formou jednorazovej dávky do 60 x 10^3 IU intrapleurálne. Ďalšie podrobné informácie možno nájsť v aktuálnej literatúre.

Po drenáži pleurálnej dutiny sa 60 x 10^3 IU bleomycínu rozpustených v 100 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) podáva infúziou cez drenážnu ihlu alebo kanylu. Po podaní sa drenážna ihla alebo kanyla vytiahne. Podanie sa môže v prípade potreby zopakovať.
Absorbuje sa približne 45 % podanej dávky bleomycínu, čo sa musí vziať do úvahy pri celkovej dávke (plocha telesného povrchu, funkcia obličiek, funkcia pľúc).

Kombinovaná liečba
Podrobné informácie o schémach používaných pri špecifických indikáciách sa uvádzajú v aktuálnej literatúre.

Pri používaní bleomycínu v kombinovanej liečbe môže byť potrebná úprava dávky.

Pri používaní bleomycínu v kombinácii s rádioterapiou sa zvyšuje riziko poškodenia slizníc. Z tohto dôvodu môže byť potrebné znížiť dávku bleomycínu.

Bleomycín sa často používa ako súčasť polychemoterapeutických režimov (napríklad na liečbu skvamocelulárneho karcinómu, rakoviny semenníkov a lymfómu).
Pri výbere a dávkovaní liekov s podobnou toxicitou sa má vziať do úvahy sliznična toxicita bleomycínu, keď sa takéto lieky používajú v kombinovaných liečebných režimoch.

Staršie osoby
Celková dávka bleomycínu sa má u starších pacientov znížiť nasledovne:

Vek (v rokoch)	*Celková dávka (IU)*	*Dávka na týždeň (IU)*
≥ 80	100 x 10^3 IU	15 x 10^3 IU
70 – 79	150 – 200 x 10^3 IU	30 x 10^3 IU
60 – 69	200 – 300 x 10^3 IU	30 – 60 x 10^3 IU
< 60	400 x 10^3 IU	30 – 60 x 10^3 IU

Pediatrická populácia
Pokiaľ nebude k dispozícii viac informácií, bleomycín sa má podávať deťom iba vo výnimočných prípadoch a v špecializovaných centrách. Dávka má vychádzať z odporúčanej dávky pre dospelých a má byť upravená podľa telesného povrchu a telesnej hmotnosti.

Porucha funkcie obličiek
Pri poruche funkcie obličiek, najmä pri klírense kreatinínu < 35 ml/min, sa spomaľuje vylučovanie bleomycínu. K dispozícii však nie je žiaden konkrétny návod na úpravu dávkovania u takýchto pacientov, ale odporúča sa nasledovné:
Pacientom so stredne ťažkým zlyhaním obličiek (GFR 10 až 50 ml/min) sa má podať 75 % zvyčajnej dávky, ktorá sa podáva v obvyklom dávkovacom intervale a pacientom so závažným zlyhaním obličiek (GFR pod 10 ml/min) sa má podať 50 % zvyčajnej dávky, ktorá sa podáva v obvyklom dávkovacom intervale. U pacientov s GFR nad 50 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Spôsob podávania

Intramuskulárna a subkutánna injekcia
Rozpustite potrebnú dávku v maximálne 5 ml vhodného rozpúšťadla, ako je napríklad roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak sa v mieste vpichu vyskytne bolesť, do vhodného injekčného roztoku sa môže pridať lokálne anestetikum (1 % roztok lidokaínu).

Intravenózne podanie
Rozpustite potrebnú dávku v 5 - 1 000 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podávajte pomalou injekciou alebo pridajte do tečúcej infúzie.

Intraarteriálne podanie
Používa sa pomalá infúzia s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Intrapleurálna injekcia
Rozpustite 60 x 10^3 IU v 100 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Lokálne/intranádorové injekcie
Bleomycín sa rozpustí v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa získal roztok s koncentráciou 1 – 3 x 10^3 IU/ml.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútna pľúcna infekcia alebo závažne znížená funkcia pľúc.

- Pľúcna toxicita súvisiaca s bleomycínom alebo znížená funkcia pľúc, ktorá môže svedčiť o pľúcnej toxicite súvisiacej s bleomycínom.
- Ataxia-telangiektázia.
- Dojčenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov, ktorí sú liečení bleomycínom, sa má pravidelne vykonávať vyšetrenie funkcie pľúc ako aj týždenne röntgenové vyšetrenie hrudníka. Vo vykonávaní týchto vyšetrení sa má pokračovať ešte 4 týždne po ukončení liečby a pacienti majú byť naďalej pod klinickým dohľadom približne 8 týždňov. Pri súbežnej rádioterapii hrudníka sa má vyšetrenie hrudníka alebo röntgenové vyšetrenie hrudníka prípadne vykonávať častejšie. Vyšetrenie funkcie pľúc, konkrétne vyšetrenie difúznej kapacity pľúc pre oxid uhoľnatý a vitálnej kapacity pľúc, často umožňuje včasnú diagnózu pľúcnej toxicity.

Ak sa vyskytne nevysvetliteľný kašeľ, dyspnoe, bazálne krepitácie (praskoty), alebo ak sa objaví difúzna sieťovitá kresba na röntgene hrudníka, podávanie bleomycínu sa musí ihneď prerušiť, a to až dovtedy, kým sa nevylúči toxicita bleomycínu ako možná príčina. Odporúča sa podávať antibiotiká a v prípade potreby aj kortikosteroidy (napríklad 100 mg hydrokortizónu intramuskulárne vo forme nátriumsukcinátu denne počas 5 dní, po ktorých sa následne podáva 10 mg prednizolónu 2-krát denne).
V prípade poškodenia pľúc v dôsledku liečby bleomycínom sa bleomycín už viac nemá podávať (pozri časť 4.3).

Pľúcna toxicita bleomycínu zrejme závisí od podanej dávky a výrazne sa zvyšuje pri celkovej dávke nad 400 x 10^3 IU. Celkové dávky nad 400 x 10^3 IU sa musia podávať s mimoriadnou opatrnosťou.

Aj keď sa výskyt pľúcnej toxicity bleomycínu zjavne zvyšuje pri celkovej dávke 400 x 10^3 IU, môže sa vyskytnúť aj pri podstatne nižšej dávke, hlavne u starších pacientov, pacientov so zníženou funkciou pečene alebo obličiek, s už existujúcim ochorením pľúc pred ožarovaním pľúc a u pacientov, ktorým sa podáva kyslík. V týchto prípadoch je prítomný rizikový faktor pľúcnej toxicity.
U pacientov liečených bleomycínom sa nemajú používať funkčné vyšetrenia pľúc so 100 % kyslíkom. Odporúčajú sa funkčné vyšetrenia pľúc s 21 % kyslíkom.

Vzhľadom na účinky bleomycínu na pľúcne tkanivo sú pacienti, ktorým sa tento liek podal, vystavení zvýšenému riziku vzniku pľúcnej toxicity, keď sa im počas operácie podáva kyslík. Je známe, že dlhotrvajúca expozícia veľmi vysokým koncentráciám kyslíka spôsobuje poškodenie pľúc, ale po podaní bleomycínu môže dôjsť k poškodeniu pľúc pri nižších koncentráciách kyslíka než koncentrácie zvyčajne považované za bezpečné. Optimálna starostlivosť počas operácie si preto vyžaduje podanie najnižšej frakcie inspirovaného kyslíka (FIO2) zodpovedajúcej dostatočnej oxygenácii (pozri časť 4.5 a 4.8).
Bleomycín sa má používať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov s nádorovým ochorením pľúc, keďže u týchto pacientov sa zistil zvýšený výskyt pľúcnej toxicity.

Citlivosť na bleomycín sa zvyšuje u starších ľudí.
Pľúcna toxicita sa pozorovala aj v prípade mladých pacientov, ktorí dostávali nízke dávky.

Keďže 2/3 podanej dávky bleomycínu sa vylúči v nezmenenej forme močom, rýchlosť vylučovania je významne ovplyvnená funkciou obličiek.
Pri podávaní zvyčajných dávok pacientom s poruchou funkcie obličiek sa plazmatické koncentrácie výrazne zvýšia.

Tento liek sa nemá podávať gravidným pacientkam ani dojčiacim ženám. Štúdie na zvieratách preukázali, že tak ako väčšina cytostatík i bleomycín môže mať teratogénne a mutagénne vlastnosti.

Preto majú muži aj ženy používať účinný spôsob antikoncepcie ešte šesť mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.6).

Tak, ako iné cytotoxické liečivá, môže aj bleomycín spustiť syndróm z rozpadu nádoru u pacientov s rýchlorastúcimi nádormi. Vhodnou podpornou liečbou a farmakologickými opatreniami sa môže predísť takýmto komplikáciám alebo sa môžu tieto komplikácie zmierniť.

Akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm boli hlásené u pacientov, ktorí boli súbežne liečení bleomycínom a inými antineoplastickými liekmi.

4.5 Liekové a iné interakcie

Digoxín
Hlásili sa prípady zníženého účinku digoxínu v dôsledku zníženej perorálnej biologickej dostupnosti, keď sa podával v kombinácii s bleomycínom.

Fenytoín a fosfofenytoín
Pri podávaní v kombinácii s bleomycínom sa hlásili prípady znížených hladín fenytoínu. Existuje riziko exacerbácie kŕčov následkom zníženej absorpcie fenytoínu v tráviacom trakte vyvolanej cytotoxickými liekmi alebo riziko zvýšenej toxicity alebo straty účinnosti cytotoxického lieku následkom zvýšeného hepatálneho metabolizmu vyvolaného fenytoínom.
Súbežné použitie sa preto neodporúča.

Alkaloidy z rodu Vinca
U pacientov s rakovinou semenníkov, ktorí boli liečení kombináciou bleomycínu a alkaloidov z rodu Vinca, sa zaznamenal syndróm pripomínajúci Raynaudov fenomén: ischémia periférnych častí tela, ktorá môže viesť k nekróze (prsty na rukách, prsty na nohách, nos).

Živé očkovacie látky
Očkovanie živými očkovacími látkami, napríklad očkovacou látkou proti žltej zimnici, spôsobilo závažné a fatálne infekcie, keď sa použilo v kombinácii s imunosupresívnymi chemoterapeutikami. Riziko je zvýšené u pacientov už postihnutých imunosupresiou spôsobenou ich ochorením. Pokiaľ je k dispozícii, treba použiť inaktivovanú očkovaciu látku (napríklad proti poliomyelitíde).
Táto kombinácia sa nesmie použiť.

Nefrotoxické látky, napr. cisplatina
Poškodenie obličiek vyvolané cisplatinou môže viesť k zníženiu klírensu bleomycínu. U pacientov, ktorí dostávali bleomycín a cisplatinu, bola hlásená zvýšená pľúcna toxicita, v niektorých prípadoch smrteľná.

Kyslík
Podávanie kyslíka počas anestézie môže spôsobiť pľúcnu fibrózu.
Pacienti liečení bleomycínom sú vystavení zvýšenému riziku pľúcnej toxicity, ak sa im počas operácie podáva čistý kyslík. Odporúča sa znížiť koncentráciu kyslíka počas operácie a v pooperačnom období (pozri časť 4.4 a 4.8).

Rádioterapia
Súbežná rádioterapia môže zvýšiť riziko výskytu pľúcnej a dermatologickej toxicity.
Predchádzajúca alebo sprievodná rádioterapia hrudníka je dôležitým faktorom, ktorý môže zvýšiť výskyt a závažnosť pľúcnej toxicity.

Zvýšené riziko pľúcnej toxicity sa zaznamenalo v prípade súbežného podávania iných liečiv vyvolávajúcich pľúcnu toxicitu, napr. karmustínu, mitomycínu C, cyklofosfamidu a metotrexátu.

Cyklosporín, takrolimus
Kombinácia s bleomycínom môže viesť k nadmernej imunosupresii s rizikom lymfoproliferácie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití bleomycínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov štúdií na zvieratách a farmakologického účinku lieku existuje potenciálne riziko embryonálnych a fetálnych abnormalít.

Bleomedac sa preto nemá používať počas gravidity, a to najmä počas prvého trimestra, pokiaľ klinický stav pacientky nevyžaduje liečbu bleomycínom.
Ak dôjde ku gravidite v priebehu liečby, pacientka musí byť informovaná o rizikách pre nenarodené dieťa a musí byť starostlivo sledovaná. Treba zvážiť prípadné genetické poradenstvo. Genetické poradenstvo sa odporúča aj pre pacientky, ktoré chcú otehotnieť po liečbe.

Antikoncepcia u mužov a žien

Muži a ženy by mali používať účinný spôsob antikoncepcie ešte šesť mesiacov po ukončení liečby.

Dojčenie

Nie je známe, či sa metabolity bleomycínu vylučujú do ľudského mlieka. Bleomedac je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3) vzhľadom na to, že sú možné veľmi škodlivé účinky na dojča.

Fertilita

Vzhľadom k možnosti vzniku ireverzibilnej neplodnosti v dôsledku liečby bleomycínom je vhodné pred zahájením liečby konzultovať možnosť konzervácie spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Niektoré vedľajšie účinky, ako sú nauzea, vracanie a únava, môžu mať nepriamy vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Tak ako väčšina cytostatických liekov, aj bleomycín môže mať akútny aj oneskorený toxický účinok. Akútne príznaky: anorexia, únava, nevoľnosť a horúčka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií
Frekvencie v tejto tabuľke sú definované pomocou nasledujúcej konvencie:
Veľmi časté (≥ 1/10)
Časté (od ≥ 1/100 do < 1/10)
Menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100)
Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Veľmi zriedkavé (< 1/10 000),
Neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia a nežiaduci účinok**
Infekcie a nákazy	Neznáme Infekcia, sepsa
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté Toxicita na kostnú dreň, leukopénia, neutropénia, trombocytopénia, krvácanie Zriedkavé Febrilná neutropénia Neznáme Pancytopénia, anémia
Poruchy imunitného systému	Časté Precitlivenosť, idiosynkratická lieková reakcia, anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté Znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	Neznáme Parestézia, hyperestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zriedkavé Srdcový infarkt, koronárna choroba srdca
Poruchy ciev	Zriedkavé Poškodenie ciev, poruchy prietoku krvi v mozgu, cerebrálna vaskulitída, hemolyticko-uremický syndróm, arteriálna trombóza Neznáme Hypotenzia, hlboká žilová trombóza, Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté Intersticiálna pneumónia, pľúcna fibróza Časté Syndróm akútnej respiračnej tiesne, pľúcna embólia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Nevoľnosť, vracanie, zápal slizníc, stomatitída, ulcerácia slizníc Menej časté Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé Porucha funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté Polieková dermatitída (flagelácia), hyperpimentácia, hypertrofia kože, hyperkeratóza, erytém, vyrážka, strie, pľuzgiere, choroba nechtov, alopécia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme Myalgia, bolesť v končatine, sklerodermia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Neznáme Abnormálne spermatozoa
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Lokálny opuch (končeky prstov a miesta citlivé na tlak) Časté

Trieda orgánových systémov	Frekvencia a nežiaduci účinok
	Pyrexia Zriedkavé Po intrakavitárnom podaní: hypotenzia, hyperpyrexia Veľmi zriedkavé Syndróm z rozpadu nádoru Neznáme Bolesť v mieste vpichu, tromboflebitída v mieste infúzie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté Zníženie telesnej hmotnosti

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy krvi a lymfatického systému

Bleomycín zrejme nemá žiadne významné vlastnosti tlmiace kostnú dreň. Môže sa objaviť mierna trombocytopénia, ktorá po ukončení liečby rýchlo odoznie. Tá je dôsledkom zvýšenej spotreby trombocytov a nemôže byť pripisovaná ich zníženej tvorbe.

Poruchy imunitného systému

Závažné hypersenzitívne/idiosynkratické reakcie podobné klinickému obrazu anafylaxie boli pozorované približne u 1 % pacientov, hlavne u pacientov s lymfómom.
Anafylaktické reakcie môžu byť okamžité alebo oneskorené o niekoľko hodín a obvykle sa objavujú po podaní prvej alebo druhej dávky. Príznaky zahŕňajú hypotenziu, duševnú zmätenosť, horúčku, zimnicu, sipot a môžu byť smrteľné. Liečba je symptomatická a zahŕňa volumexpanziu, lieky na zvýšenie tlaku, antihistaminiká a kortikosteroidy.

Poruchy ciev

U pacientov s Hodgkinovou chorobou, ktorí boli liečení vysokými počiatočnými dávkami, boli popísané epizódy hypotenzie. Môže sa objaviť arteriálna hypotenzia a žilová oklúzia.

Poškodenie krvných ciev (napr. infarkt myokardu, ischemická choroba srdca, poruchy prietoku krvi v mozgu, zápal krvných ciev v mozgu, hemolyticko-uremický syndróm, Raynaudov fenomén).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Najzávažnejším nežiaducim účinkom je intersticiálna pneumónia, ktorá sa môže objaviť počas liečby alebo v zriedkavých prípadoch po ukončení liečby bleomycínom. Intersticiálna pneumónia sa vyskytuje približne u 10 % pacientov liečených bleomycínom. Pneumónia vyvolaná bleomycínom môže viesť v zriedkavých prípadoch k pľúcnej fibróze a spôsobila úmrtia u približne 1 % pacientov liečených bleomycínom. Riziko pľúcnej toxicity rastie s kumulatívnymi dávkami. Pľúcna toxicita sa môže objaviť už pri veľmi nízkych kumulatívnych dávkach u starších pacientov, pacientov po rádioterapii hrudníka alebo pacientov na kyslíku.
Zdá sa, že pacienti, ktorým bol bleomycín podaný predoperačne, majú vyššie riziko vzniku pľúcnej toxicity. Počas operácie a po nej sa odporúča znížiť koncentráciu podaného kyslíka, ak je použitý kyslík v koncentrácii vyššej ako 21 % (pozri časti 4.4 a 4.5).
V pľúcach dochádza k cievnym zmenám, ktoré čiastočne ovplyvňujú pružnosť cievnej steny.
Ak sa vyskytne nevysvetliteľný kašeľ, dýchavičnosť, bazálna krepitácia alebo, ak sa na röntgene hrudníka objaví difúzna retikulárna kresba, je ktorýkoľvek z týchto príznakov dôvodom pre prerušenie podávania bleomycínu, kým sa toxicita bleomycínu nevylúči ako príčina. Pre pľúcnu toxicitu súvisiacu s bleomycínom nie je k dispozícii špecifická liečba. V niektorých prípadoch bol popísaný priaznivý vplyv liečby kortikosteroidmi.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U väčšiny pacientov (až 50 % pacientov), ktorí prekonali kompletnú liečbu bleomycínom, sa objavilo poškodenie slizníc alebo kože (pozri odsek **Poruchy kože a podkožného tkaniva** v časti 4.8).
Ulcerácia slizníc môže byť silnejšia, ak je bleomycín kombinovaný s rádioterapiou alebo s inými liekmi s toxickým pôsobením na sliznice.

Môžu sa vyskytnúť gastrointestinálne nežiaduce účinky, ako napr. nauzea, vracanie, strata chuti do jedla, úbytok telesnej hmotnosti a zápal slizníc (mukozitída, stomatitída), predovšetkým pri vysokých dávkach. Môžu byť užitočné antiemetiká. Stomatitída je zriedka závažná a zvyčajne ustúpi po ukončení liečby. Strata chuti do jedla a úbytok hmotnosti sú časté a môžu pretrvávať dlho po ukončení liečby.

Poruchy kože a podkožného tkaniva
U väčšiny pacientov (až 50% pacientov), ktorí prekonali kompletnú liečbu bleomycínom, sa objavilo poškodenie kože alebo slizníc (pozri odsek **Gastrointestinálneho traktu** v časti 4.8). Tieto nežiaduce účinky sa zvyčajne objavia v druhom alebo treťom týždni liečby a sú obvykle, aj keď nie vždy, reverzibilné.
Flagelácia je formou lokalizovanej kožnej hyperpigmentácie, ktorá sa objavuje u 8 až 38 % pacientov liečených bleomycínom. Lézie sú závislé od dávky a prejavujú sa ako lineárne svrbiace hyperpigmentácie. Zhrubnutie kože, hyperkeratóza, začervenanie, citlivosť a opuch brušiek prstov, erytém a exantém, predovšetkým na rukách a nohách, strie, pľuzgiere, zmeny nechtov, opuchy miest citlivých na tlak, ako sú napríklad lakte, a vypadávanie vlasov sú zriedka závažné a zvyčajne vymiznú po ukončení liečby.
U pacientov liečených bleomycínom bola tiež hlásená sklerodermia.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov
Počas chemoterapie bleomycínom a bezprostredne po nej sa môžu objaviť aneuploidné spermatozoa.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Za 2 až 6 hodín po podaní prvej injekcie sa môže objaviť horúčka (pozri odsek **Poruchy imunitného systému** v časti 4.8). Ak horúčka pretrváva, môže byť potrebné podať antipyretiká. Výskyt horúčky sa znižuje podaním nasledujúcich injekcií.
Po intravenóznom podaní sa môže objaviť tromboflebitída v mieste infúzie, po intravenóznom alebo intrakavitárnom podaní sa môže objaviť bolesť v mieste vpichu injekcie alebo v oblasti nádoru.

Ak sa bleomycín podáva ako súčasť chemoterapeutického dávkovacieho režimu obsahujúceho viac liekov, toxicitu bleomycínu je nutné brať do úvahy pri výbere a dávkovaní ďalších cytostatických liekov s podobnou toxicitou.
Pri podávaní bleomycínu s ďalšími cytostatickými liekmi môžu byť potrebné zmeny dávkovacích schém a úpravy dávok.
Po intravenóznych injekciách vyšších ako odporúčaných dávok boli hlásené akútne reakcie s hyperpyrexiou a kardiorespiračným kolapsom.
Po intrakavitárnom podaní bleomycínu bola zriedkavo hlásená hypotenzia, hyperpyrexia a prípady úmrtia súvisiaceho s liekom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia vigilancie
Kvetná 11
SK-825 08 Bratislava
Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk
Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov
Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Akútne reakcie po predávkovaní zahŕňajú hypotenziu, horúčku, zrýchlený pulz a celkové príznaky šoku. Liečba je symptomatická a spojená s dôkladným monitorovaním funkcie pľúc a hematologických parametrov.
V prípade dýchacích ťažkostí má byť pacient liečený kortikosteroidmi a širokospektrálnymi antibiotikami. Pľúcne reakcie na predávkovanie (fibróza) zvyčajne nie sú reverzibilné, pokiaľ nie sú diagnostikované v skorej fáze. Bleomycín nie je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné cytostatické antibiotiká, ATC kód: L01DC01.

Bleomycín patrí medzi cytostatické antibiotiká: je to zmes štrukturálne príbuzných, zásaditých, vo vode rozpustných, glykopeptidových antibiotík s cytostatickým účinkom. Účinok bleomycínu spočíva v interkalácii do jednovláknovej a dvojvláknovej DNA, čo má za následok jednovláknové a dvojvláknové zlomy, ktoré inhibujú delenie a rast buniek a syntézu DNA v bunkách. Bleomycín v menšej miere ovplyvňuje aj syntézu RNA a bielkovín. Najcitlivejšie sú bunky vo fáze G2 a M bunkového cyklu. Najdôležitejší faktor v tkanivovej selektivite bleomycínu je rozdiel v intercelulárnej inaktivácii. Skvamózne bunky, v ktorých dochádza k veľmi malému stupňu hydrolýzy bleomycínu, vykazujú vysokú citlivosť na bleomycín. V citlivých tkanivách, ako aj v normálnych neoplastických tkanivách, často dochádza k chromozómovým abnormalitám, akými sú fragmentácia, chromatidové zlomy a translokácie.

Dobre diferencované nádory zvyčajne reagujú lepšie ako anaplastické nádory.

K enzymatickému rozkladu bleomycínu dochádza predovšetkým v plazme, pečeni a iných orgánoch a v menšej miere v koži a pľúcach.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Bleomycín sa podáva parenterálne. Po intrapleurálnom alebo intraperitoneálnom podaní sa bleomycín absorbuje systémovo. Po intrapleurálnom podaní sa približne 45 % absorbuje do krvného obehu. U ľudí sa po podaní intramuskulárnej injekcie 15 x 10^3 IU dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia 1 IU/ml do 30 minút po podaní. U ľudí sa po podaní intravenóznej injekcie 15 x 10^3 IU/m^2 dosiahla maximálna plazmatická koncentrácia 1 – 10 IU/ml.
Po kontinuálnej infúzii 30 x 10^3 IU bleomycínu denne počas 4 až 5 dní sa dosiahla priemerná rovnovážna plazmatická koncentrácia 1 až 3 IU/ml.

Distribúcia
Bleomycín sa po parenterálnom podaní distribuuje predovšetkým do kože, pľúc, obličiek, peritonea a lymfy. V kostnej dreni sa nachádzajú iba nízke koncentrácie. V prípade neporušených meningov bleomycín nedokáže prejsť hematoencefalickou bariérou. Distribučný objem je približne 17,5 l/m^2. Bleomycín prechádza placentou.

Väzba bleomycínu na plazmatické bielkoviny je veľmi nízka.

Biotransformácia
Biotransformácia nie je úplne objasnená.
K inaktivácii bleomycínu dochádza prostredníctvom enzymatického rozkladu, a to pomocou hydrolýzy bleomycínu predovšetkým v plazme, pečeni a iných orgánoch a v menšej miere v koži a pľúcach.

Eliminácia
Po intravenóznom podaní bolusovej injekcie je klírens rýchly a dochádza k dvojfázovej eliminácii. Po krátkej počiatočnej fáze ($t_{1/2\alpha}$; 24 min) nasleduje dlhšia konečná fáza ($t_{1/2\beta}$; 2 – 4 hodiny). Po i.v. bolusovej injekcii 15 x 10^3 IU/m^2 je maximálna plazmatická koncentrácia 1 až 10 μg/ml. Po kontinuálnej i.v. infúzii sa môže eliminačný polčas predĺžiť približne na 9 hodín.
Približne 2/3 podaného množstva bleomycínu sa vylúčia v nezmenenej forme močom. Rýchlosť vylučovania je vo veľkej miere ovplyvnená funkciou obličiek.
Pri podávaní zvyčajných dávok pacientom s poruchou funkcie obličiek sa plazmatické koncentrácie výrazne zvýšia.
Bleomycín nie je dobre dialyzovateľný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe svojich farmakologických vlastností má bleomycín mutagénne, karcinogénne a teratogénne účinky, ktoré bolo možné preukázať na príslušných experimentálnych systémoch.
Mutagénne účinky sa u ľudí očakávajú pri klinicky významných hladinách expozície.
Pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu, u myší a potkanov boli sledované rôzne toxické účinky. U králikov sa teratogenita nepozorovala. U myší boli samičie reprodukčné bunky citlivejšie na cytotoxické a mutagénne účinky bleomycínu ako samčie bunky.
V ľudských bunkách kostnej drene sa pozorovali chromozómové abnormality. Výsledný účinok pre embryonálny/fetálny vývoj u ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Roztoky Bleomedacu sa nemajú miešať s roztokmi, ktoré obsahujú esenciálne aminokyseliny, riboflavín, kyselinu askorbovú, dexametazón, aminofylín, furosemid, karindacilín, sodnú soľ cefalotínu, terbutalín, hydrokortizón, karbenicilín, nafcilín, benzylpenicilín, cefazolín, metotrexát a mitomycín, kvôli chemickým farmaceutickým alebo fyzikálnym inkompatibilitám.
Látky sulfhydrylového typu (napr. glutatión) eliminujú účinky bleomycínu.
Keďže bleomycín vytvára chelát s dvojmocnými a trojmocnými katiónmi, nemá sa miešať s roztokmi, ktoré obsahujú takéto ióny (hlavne meď).
Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po rekonštitúcii
Chemická a fyzikálna stabilita po rozpustení v injekčnej liekovke bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C a 72 hodín pri teplote 25 °C.

Po nariedení

Chemická a fyzikálna stabilita bola po zriedení preukázaná počas 72 hodín pri teplote 25 °C v sklenených fľašiach a v polypropylénových injekčných striekačkách.

Z hľadiska mikrobiologickej bezpečnosti sa má liek ihneď použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uskladnenia a podmienky skladovania zodpovedá užívateľ a nemajú byť zvyčajne dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 ºC, pokiaľ sa rozpustenie / riedenie nevykonalo pri kontrolovaných a platných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C).
Podmienky na uchovávanie rozpusteného a nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčné liekovky z bezfarebného skla typu I uzavreté bromobutylovou gumovou zátkou, prekrytou viečkom z hliníka (vnútorný kryt) a polypropylénu (vonkajší kryt zelený).

Veľkosť balenia: 1 alebo 10 injekčných liekoviek. Nie všetky veľkosti balenia sa môžu uvádzať na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Iba na jedno použitie. Nepoužitú časť zničte.

Intravenózna injekcia
Obsah injekčnej liekovky rozpustite v 5 – 10 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Intravenózna infúzia
Obsah injekčnej liekovky rozpustite v 200 – 1000 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Intramuskulárna a subkutánna injekcia
Obsah bleomycínu 15000 IU injekčnej liekovky rozpustite v 1 – 5 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak sa v mieste vpichu vyskytne bolesť, do vhodného injekčného roztoku sa môže pridať lokálne anestetikum.

Intraarteriálne podanie
Používa sa pomalá infúzia s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Intrapleurálne podanie
60 x 10^3 IU bleomycínu sa rozpustí v 100 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Lokálne/intranádorové injekcie
Bleomycín sa rozpustí v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa dosiahla koncentrácia 1 – 3 x 10^3 IU/ml.

Bezpečné zaobchádzanie
Pri príprave a podávaní cytostatík sú potrebné zvyčajné preventívne opatrenia. Prečítajte si príslušné smernice o bezpečnom zaobchádzaní s antineoplastickými liekmi kvôli informáciám o bezpečnosti a likvidácii odpadu.
Prípravu musí vykonať školený odborný personál. Gravidné ženy sa musia upozorniť, aby sa vyhli zaobchádzaniu s cytostatikami. Príprava sa musí vykonať za aseptických podmienok vo vyhradenej miestnosti. V tejto miestnosti je zakázané fajčiť, jesť alebo piť. Medzi ochranné opatrenia patrí používanie rukavíc, masky, bezpečnostných ochranných okuliarov a ochranného odevu. Odporúča sa používanie digestora s laminárnym prúdením vzduchu (LAF). Pri podávaní sa majú používať rukavice. Postupy likvidácie musia prihliadať na cytotoxický charakter tejto látky. Musí sa vylúčiť

priamy kontakt s pokožkou, očami a sliznicami. Pri priamom kontakte okamžite dôkladne umyte vodou. Na čistenie pokožky môže byť použité mydlo. Zvýšená opatrnosť je potrebná pri manipulácii s exkrétmi a zvratkami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0165/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. marca 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. augusta 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023