

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Bleomicin medac 15.000 i.e. (Ph. Eur.) = 15 e. (USP)/vialo, prašek za raztopino za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 15.000 i.e. (Ph. Eur) bleomicinijevega sulfata.  
En miligram suhe mase praška ustreza vsaj 1.500 i.e. (Ph. Eur.).

Ena enota (e.) (USP) ustreza 1000 i.e. (Ph. Eur.).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje  
Strjen bel ali rumenkasto bel prašek v zatesnjenih vialah.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Bleomicin se skoraj vedno daje v kombinaciji z drugimi citostatiki in/ali obsevalno terapijo.

Bleomicin medac se uporablja za zdravljenje:

- skvamoznega celičnega karcinoma glave in vratu (*Squamous cell carcinoma - SCC*), zunanjih spolovil ter materničnega vratu,
- Hodgkinovega limfoma,
- ne-Hodgkinovega limfoma srednje in velike malignosti pri odraslih,
- raka testisa (seminom in neseminom),
- intraplevralno zdravljenje malignega plevralnega izliva.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Opozorilo*

Odmerjanje za vse terapevtske indikacije je navedeno v enotah i.e. in ne v mg. Nekateri bolnišnični protokoli lahko navajajo uporabo »mg« namesto enot (e. ali i.e.). Ta vrednost v miligramih se nanaša na mg-aktivnost in ne na mg-suha snov, saj to dvoje odraža različne vrednosti.

Priporočamo vam, da odmerjanja v miligramih ne upoštevate, in dejansko uporabljate odmerjanje v internacionalnih enotah (i.e.), kot je opisano v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila za ustrezne terapevtske indikacije.

Upoštevajte, da 1 mg suhe snovi ustreza vsaj 1.500 i.e. (glejte poglavje 2). Močno priporočamo, da te pretvorbe **ne uporabljate**, ker bi lahko razlika med vrednostma mg-aktivnost in mg-suha snov povzročila preveliko odmerjanje. To zdravilo se zato sme predpisovati samo v internacionalnih enotah (i.e.).

Bleomicin se sme uporabljati samo pod najstrožjim nadzorom zdravnika, specializiranega za uporabo zdravil z delovanjem na novotvorbe, najbolje v bolnišnici, kjer imajo izkušnje s to vrsto zdravljenja.

---

spc (SI) Bleomicin medac 15000 i.e. (Ph. Eur.), powder for solution for injection

National version: 10/2022

Bleomicin se lahko daje intravensko, intramuskularno, intraplevralno, intraperitonealno, intraarterijsko ali subkutano. Občasno je lahko indicirano lokalno injiciranje neposredno v tumor.

Odmerek in premori med injiciranjem so odvisni od indikacije, načina uporabe ter starosti in zdravstvenega stanja bolnika. Priporočeno je, da se odmerek prilagodi bolnikovi telesni površini.

#### *Skvamozno celični karcinom*

- Intramuskularno ali intravensko injiciranje  $10\text{--}15 \times 10^3$  i.e./m<sup>2</sup> enkrat ali dvakrat na teden. Zdravljenje se lahko nadaljuje v sledečih tednih ali pa, kar je pogosteje, s 3- do 4-tedenskimi premori do skupnega kumulativnega odmerka  $400 \times 10^3$  i.e.
- Intravensko infundiranje  $10\text{--}15 \times 10^3$  i.e./m<sup>2</sup> na dan 6–24 ur štiri do sedem zaporednih dni vsake tri do štiri tedne. Pojav stomatitisa je najmočnejši pokazatelj za določanje največjega odmerka, ki ga prenese posameznik.

#### *Rak testisa*

- Intramuskularno ali intravensko injiciranje  $10\text{--}15 \times 10^3$  i.e./m<sup>2</sup> enkrat ali dvakrat na teden. Zdravljenje se lahko nadaljuje v sledečih tednih ali pa, kar je bolj običajno, s 3- do 4-tedenskimi premori, do skupnega kumulativnega odmerka  $400 \times 10^3$  i.e.
- Intravensko infundiranje  $10\text{--}15 \times 10^3$  i.e./m<sup>2</sup> na dan 6–24 ur pet do šest zaporednih dni vsake tri do štiri tedne. Pojav stomatitisa je najmočnejši pokazatelj za določanje največjega odmerka, ki ga prenese posameznik.

#### *Maligni limfomi (Hodgkinov, ne-Hodgkinovi)*

- Kadar se uporablja samostojno, je priporočeni odmerek  $5\text{--}15 \times 10^3$  i.e. enkrat do dvakrat na teden, do skupnega odmerka  $225 \times 10^3$  i.e.

Zaradi povečanega tveganja anafilaktičnih reakcij pri bolnikih z limfomom se mora pri tej populaciji zdravljenje začeti z manjšimi odmerki (na primer  $2 \times 10^3$  i.e.).

Če se v štirih urah opazovanja ne pojavi nobena akutna reakcija, se sme uporabiti običajna shema odmerjanja.

#### *Intraplevralno zdravljenje malignega plevralnega izliva*

Samostojno zdravljenje z bleomicinom v enkratnem odmerku do  $60 \times 10^3$  i.e., intraplevralno. Več podrobnosti je na voljo v najnovejši strokovni literaturi.

Po drenaži plevralne votline se po drenažni igli ali kanili infundira  $60 \times 10^3$  i.e. bleomicina, raztopljenega v 100 ml 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida. Po aplikaciji se drenažna igla ali kanila odstrani. Po potrebi se lahko aplikacija ponovi.

Pri določanju skupnega odmerka (telesna površina ter delovanje ledvic in pljuč) je treba upoštevati, da se absorbira približno 45 % bleomicina.

#### *Kombinirano zdravljenje*

Podrobnosti o shemah zdravljenja, ki se uporabljajo pri posameznih indikacijah so na voljo v najnovejši strokovni literaturi.

Kadar se bleomicin uporablja v kombiniranem zdravljenju, bo morda treba prilagoditi odmerek.

Če se bleomicin uporablja v kombinaciji z obsevalno terapijo, se poveča tveganje za poškodbo sluznice, zaradi tega bo morda potrebno zmanjšati odmerek bleomicina.

Bleomicin se pogosto uporablja kot del večkomponentne sheme kemoterapevtskega zdravljenja (na primer za zdravljenje skvamoznega celičnega karcinoma, raka testisa in limfoma).

Pri izbiri in določanju odmerkov zdravil s podobnim toksičnim profilom, kadar se uporabljajo z bleomicinom v kombiniranih shemah zdravljenja, je treba upoštevati toksične učinke bleomicina na sluznico.

## Starejši

Pri starejših bolnikih je potrebno zmanjšati skupni odmerek bleomicina na naslednji način:

Starost (v letih)	Skupni odmerek (i.e.)	Odmerek na teden (i.e.)
≥ 80	100 x 10 <sup>3</sup> i.e.	15 x 10 <sup>3</sup> i.e.
70–79	150–200 x 10 <sup>3</sup> i.e.	30 x 10 <sup>3</sup> i.e.
60–69	200–300 x 10 <sup>3</sup> i.e.	30–60 x 10 <sup>3</sup> i.e.
< 60	400 x 10 <sup>3</sup> i.e.	30–60 x 10 <sup>3</sup> i.e.

### Pediatrična populacija

Dokler ne bo na voljo več informacij, je uporaba bleomicina pri otrocih omejena na izjemne primere in specializirane zdravstvene ustanove. Odmerek se določi na podlagi priporočenega odmerka za odrasle, prilagoditi pa ga je treba glede na telesno površino in maso.

### Ledvična okvara

Pri okvarjenem delovanju ledvic, predvsem če je očistek kreatinina < 35 ml/min, je izločanje bleomicina upočasnjeno. Smernic za posebno prilagajanje odmerkov pri teh bolnikih ni, priporočila so naslednja:

Bolniki z zmerno odpovedjo ledvic (glomerulna filtracija - GFR od 10 do 15 ml/min) naj prejmejo 75 % običajnega odmerka s priporočenimi premori med odmerki, bolniki s hudo odpovedjo ledvic (GFR manjša od 10 ml/min) pa 50 % običajnega odmerka s priporočenimi premori med odmerki. Pri bolnikih z glomerulno filtracijo (GFR), večjo od 50 ml/min, prilagajanje odmerka ni potrebno.

### Način uporabe

#### Intramuskularno in subkutano injiciranje

Potrebni odmerek raztopite v največ 5 ml ustreznega topila, kot je 9 mg/ml (0,9-%) raztopina natrijevega klorida. Če se na mestu injiciranja pojavi bolečina, se lahko raztopini za injiciranje doda lokalni anestetik (1-odstotna raztopina lidokaina).

#### Intravenska uporaba

Potrebni odmerek raztopite v 5–1.000 ml 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida ter počasi injicirajte ali dodajte v infuzijo, ki že poteka.

#### Intraarterijska uporaba

Uporabi se počasno infundiranje z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida.

#### Intraplevralno injiciranje

Raztopite 60 x 10<sup>3</sup> i.e. v 100 ml 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida.

#### Lokalno/intraturno injiciranje

Bleomicin raztopite v 9 mg/ml (0,9-%) raztopini natrijevega klorida do koncentracije 1–3 x 10<sup>3</sup> i.e./ml.

## 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Akutna pljučna okužba ali hudo oslABLJENO delovanje pljuč.
- Pljučna toksičnost, povezana z bleomicinom, ali oslABLJENO delovanje pljuč, ki lahko kaže na pljučno toksičnost, povezano z bleomicinom.
- Ataksija teleangiektazija.
- Dojenje.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki se zdravijo z bleomicinom, je treba redno opravljati preiskave pljučnega delovanja in tedenska rentgenska slikanja prsnega koša. To je treba izvajati do štiri tedne po koncu zdravljenja, bolnike pa je treba klinično spremljati približno osem tednov.

Če se bolnik sočasno zdravi z obsevalno terapijo prsnega koša, je priporočeno, da se preiskave ali rentgensko slikanje prsnega koša opravljajo pogosteje. Preiskave pljučnega delovanja, predvsem merjenje difuzije ogljikovega monoksida ter vitalne kapacitete, pogosto omogočajo zgodnjo diagnozo pljučne toksičnosti.

Če se pojavijo nepojasnen kašelj, dispneja ali bazalne krepitacije ali če rentgensko slikanje prsnega koša pokaže difuzno retikularno sliko, je treba z uporabo bleomicina takoj prekiniti, dokler se toksičnost zaradi bleomicina ne izključi kot možen vzrok. Priporočena je uporaba antibiotikov in, če je potrebno kortikosteroidov (na primer 100 mg hidrokortizona intramuskularno v obliki natrijevega sukcinata vsak dan pet dni, ki mu sledi 10 mg prednizolona dvakrat na dan).

Če zaradi uporabe bleomicina pride do poškodbe pljuč, se bleomicin ne sme več uporabiti (glejte poglavje 4.3).

Zdi se, da je pljučna toksičnost zaradi bleomicina povezana z odmerkom, saj se zelo poveča, ko je skupni odmerek večji od  $400 \times 10^3$  i.e. Celokupni odmerki, večji od  $400 \times 10^3$  i.e., se smejo uporabljati samo skrajno previdno.

Čeprav je jasno, da se pljučna toksičnost zaradi bleomicina povečuje s celokupnim odmerkom  $400 \times 10^3$  i.e., se lahko to zgodi tudi pri znatno manjšem odmerku, predvsem pri starejših bolnikih, bolnikih s poslabšanim delovanjem jeter ali ledvic, z že obstoječo boleznijo pljuč, po obsevalni terapiji pljuč in pri bolnikih, ki prejemajo kisik. Ti primeri so dejavniki tveganja za pljučno toksičnost. Preiskave delovanja pljuč s 100-odstotnim kisikom se ne smejo opravljati pri bolnikih, ki se zdravijo z bleomicinom. Priporočajo se preiskave delovanja pljuč z 21-odstotnim kisikom.

Zaradi učinka bleomicina na pljučno tkivo so bolniki, ki so prejeli to zdravilo, izpostavljeni povečanemu tveganju za razvoj pljučne toksičnosti, kadar se med kirurškim posegom uporablja kisik. Znano je, da dolgotrajna izpostavljenost zelo velikim koncentracijam kisika povzroči poškodbo pljuč, vendar po uporabi bleomicina lahko pride do poškodbe pljuč že pri koncentracijah kisika, ki so manjše od koncentracij, ki se običajno smatrajo kot varne. Optimalna obravnava med kirurškim posegom zato zahteva uporabo najmanjšega deleža kisika v vdihanem zraku (FIO<sub>2</sub>), ki je združljiv z zadostno oksigenacijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bleomicin je treba izjemno previdno uporabljati pri bolnikih s pljučnim rakom, saj so pri njih pokazali povečano pojavnost pljučne toksičnosti.

Občutljivost za bleomicin se poveča pri starejših bolnikih.

Pljučno toksičnost so občasno opazili tudi pri mlajših bolnikih, ki so prejeli majhne odmerke.

Ker se dve tretjini uporabljenega odmerka bleomicina izločita v nespremenjeni obliki z urinom, delovanje ledvic močno vpliva na hitrost izločanja.

Kadar se pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic uporabijo običajni odmerki, so plazemske koncentracije močno povečane.

To zdravilo se ne sme dajati nosečnicam ali doječim materam. Preskusi na živalih so pokazali, da ima lahko bleomicin tako kot večina citostatikov teratogene in mutagene lastnosti. Bolniki in bolnice morajo zato uporabljati ustrezno kontracepcijsko metodo še do šest mesecev po koncu zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

Pri bolnikih s hitro rastočimi tumorji lahko bleomicin tako kot druge citotoksične učinkovine sproži sindrom tumorske lize. Takšne zaplete lahko preprečijo ali ublažijo ustrezno podporno zdravljenje in farmakološki ukrepi.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### *Digoksin*

Kadar se je uporabljal skupaj z bleomicinom so poročali o primerih zmanjšane učinka digoksina kot posledica zmanjšane biološke uporabnosti peroralnih odmerkov.

### *Fenitoin in fosfenitoin*

Poročali so o primerih zmanjšane koncentracije fenitoina, kadar se je uporabljal v kombinaciji z bleomicinom, kar lahko povzroči zvečano tveganje za poslabšanje konvulzij zaradi zmanjšane absorpcije fenitoina v prebavilih, ki jo povzročajo citotoksična zdravila. Po drugi strani lahko sočasno dajanje fenitoina/fosfenitoina zveča presnovo bleomicina v jetrih, kar ima za posledico izgubo antineoplastične učinkovitosti.

Sočasna uporaba zato ni priporočljiva.

### *Vinka alkaloidi*

Pri bolnikih z rakom testisa, ki se zdravijo s kombinacijo bleomicina in vinka alkaloidov, so opisali sindrom, podoben Raynaudovemu fenomenu: ishemija perifernih delov telesa, ki lahko vodi v nekrozo (prsti na rokah in nogah, nos).

### *Živa cepiva*

Cepljenje z živimi cepivi, kot je cepivo proti rumeni mrzlici, je povzročilo hude okužbe in okužbe s smrtnim izidom, kadar se je uporabilo v kombinaciji s kemoterapevtiki za zaviranje imunske odzivnosti. Ta kombinacija se ne sme uporabljati.

Tveganje je povečano pri bolnikih z že oslabljenim imunskim sistemom zaradi osnovne bolezni. Potrebno je uporabljati inaktivirana cepiva, če obstajajo, tako kot npr. cepivo proti poliomielitisu.

### *Nefrotoksične učinkovine, kot je cisplatin*

Poškodba ledvic zaradi cisplatina lahko vodi v zmanjšan očistek bleomicina. Pri bolnikih, ki so prejeli bleomicin in cisplatin, so poročali o povečani pljučni toksičnosti, ki je bila v nekaterih primerih smrtna.

### *Kisik*

Uporaba kisika med anestezijo lahko vodi v pljučno fibrozo.

Bolniki, ki so se zdravili z bleomicinom, so izpostavljeni večjemu tveganju pljučne toksičnosti, kadar se je med kirurškim posegom uporabil čisti kisik. Priporočljivo je znižanje koncentracije kisika med kirurškim posegom in po njem (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### *Obsevalna terapija*

Sočasna uporaba obsevalne terapije lahko poveča tveganje za pojav pljučne in dermatološke toksičnosti. Trenutno ali preteklo zdravljenje z obsevalno terapijo prsnega koša je pomemben dejavnik, ki lahko poveča pojavnost in stopnjo pljučne toksičnosti.

O zvečanem tveganju za pljučno toksičnost so poročali pri sočasni uporabi drugih učinkovin, ki povzročajo pljučno toksičnost, npr. karmustin, mitomicin-C, ciklofosamid in metotreksat.

### *Ciklosporin, takrolimus*

Kombinacija z bleomicinom lahko povzroči čezmerno imunosupresijo s tveganjem za limfoproliferacijo.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatkov o uporabi bleomicina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij na živalih in farmakološke učinkovitosti zdravila obstaja morebitno tveganje za anomalije zarodka ali plodu.

Zdravilo Bleomicin medac se zato ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z bleomicinom, zlasti v prvem trimesečju. Če bolnica med zdravljenjem zanosi, jo je treba seznaniti s tveganji za še nerojenega otroka in jo skrbno spremljati. Razmisliti je treba o genetskem svetovanju. Genetsko svetovanje se priporoča tudi pri bolnikih, ki želijo imeti otroke po zdravljenju.

#### Kontracepcija pri moških in ženskah

Bolniki in bolnice morajo uporabljati ustrezne metode kontracepcije še do šest mesecev po koncu zdravljenja.

#### Dojenje

Ni znano, ali se bleomicin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Zdravilo Bleomicin medac je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3) zaradi možnosti zelo škodljivih učinkov na dojenčka.

#### Plodnost

Pred zdravljenjem se je treba posvetovati o možnosti shranitve sperme zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti, ki lahko nastane zaradi zdravljenja z bleomicinom.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Nekateri neželeni učinki, kot so navzea, bruhanje in utrujenost, imajo lahko posredni učinek na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Tako kot večina citostatičnih zdravil lahko bleomicin povzroči tako akuten kot odložen toksični učinek.

Akutni simptomi: anoreksija, utrujenost, navzea in zvišana telesna temperatura.

#### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostnosti v tej preglednici so opredeljene z naslednjim dogovorom:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost in neželeni učinek</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>Neznana</u> okužba, sepsa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Občasni</u> toksičnost za kostni mozeg, levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija, hemoragija <u>Redki</u> febrilna nevtropenija <u>Neznana</u> pancitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema	<u>Pogosti</u> preobčutljivost, idiosinkratična reakcija na zdravilo, anafilaktična reakcija

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost in neželeni učinek</b>
Presnovne in prehranske motnje	<u>Zelo pogosti</u> zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	<u>Neznana</u> parestezije, hiperestezija
Srčne bolezni	<u>Redki</u> miokardni infarkt, bolezen koronarnih arterij
Žilne bolezni	<u>Redki</u> poškodba krvnih žil, motnje krvnega pretoka v možganih, cerebralni vaskulitis, hemolitično-uremični sindrom, arterijska tromboza <u>Neznana</u> hipotenzija, globoka venska tromboza, Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>Zelo pogosti</u> intersticijska pljučnica, pljučna fibroza <u>Pogosti</u> akutni respiratorni distresni sindrom, pljučna embolija
Bolezni prebavil	<u>Zelo pogosti</u> navzea, bruhanje, vnetje sluznic, stomatitis, razjede sluznice <u>Občasni</u> driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>Redki</u> jetrna okvara
Bolezni kože in podkožja	<u>Zelo pogosti</u> flagelarna pigmentacija, hiperpigmentacija, hipertrofija kože, hiperkeratoza, eritem, izpuščaji, strije, mehurji, bolezni nohtov, izguba las
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Neznana</u> mialgija, bolečina v udih, skleroderma
Motnje reprodukcije in dojk	<u>Neznana</u> nenormalne semenčice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Zelo pogosti</u> lokalno otekanje (blazinic prstov in na mestih, dovzetnih za pritisk) <u>Pogosti</u> pireksija <u>Redki</u> po intrakavitarni uporabi: hipotenzija, hiperpireksija <u>Zelo redki</u> sindrom tumorske lize <u>Neznana</u> bolečina na mestu injiciranja, tromboflebitis na mestu injiciranja
Preiskave	<u>Zelo pogosti</u> zmanjšana telesna masa

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Kot kaže, bleomicin nima pomembnih lastnosti zaviralca kostnega mozga. Blaga trombocitopenija, ki po koncu zdravljenja hitro izgine, je posledica večje porabe trombocitov, katere ni mogoče pripisati zmanjšani tvorbi trombocitov.

##### *Bolezni imunskega sistema*

Pri približno 1 % bolnikov, predvsem pri bolnikih z limfomom, so opazili hude preobčutljivostne/idiosinkratične reakcije, podobne klinični anafilaksiji.

Anafilaktične reakcije so lahko takojšnje ali zapoznele, nekaj ur po aplikaciji zdravila in se navadno pojavijo po prvem ali drugem odmerku. Simptomi vključujejo hipotenzijo, zmedenost, povišano

telesno temperaturo, mrzlico in sopenje ter so lahko smrtne. Zdravljenje je simptomatsko, vključno s z zdravili, ki povečajo prostornino krvi, presornimi učinkovinami, antihistaminiki in kortikosteroidi.

#### *Žilne bolezni*

Pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo, ki so se zdravili z velikimi začetnimi odmerki, so opisali hipotenzivne epizode. Pojavita se lahko arterijska hipotenzija in venska okluzija.

Poškodba krvnih žil (na primer miokardni infarkt, koronarna srčna bolezen, motnje krvnega pretoka v možganih, vnetje krvnih žil v možganih, hemolitično-uremični sindrom, Raynaudov fenomen).

#### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Najhujši neželeni učinek je intersticijska pljučnica, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z bleomicinom ali v naključnih primerih po koncu zdravljenja z njim. Intersticijska pljučnica se pojavi pri približno 10 % bolnikov, ki prejemajo bleomicin. Pljučnica, ki jo povzroči bleomicin, lahko v naključnih primerih vodi v pljučno fibrozo, pri približno 1 % bolnikov, ki so prejeli bleomicin, povzroči smrt.

Tveganje za pljučno toksičnost narašča s kumulativnimi odmerki. Pljučna toksičnost se lahko že pri zelo majhnih kumulativnih odmerkih pojavi pri starejših bolnikih, bolnikih, ki so prejeli obsevalno terapijo prsnega koša ali kisik.

Domneva se, da so bili bolniki, ki so bleomicin prejeli pred kirurškim posegom, izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj pljučne toksičnosti. Če se med kirurškim posegom in po njem uporablja več kot 21-odstotni kisik (glejte poglavji 4.4 in 4.5), se priporoča zmanjšanje koncentracije uporabljenega kisika.

V pljučih se pojavijo žilne spremembe, ki delno vplivajo na elastičnost žilne stene.

Če se pojavijo nepojasnen kašelj, dispneja, bazalne krepitacije ali če rentgensko slikanje prsnega koša pokaže difuzno retikularno sliko, je kateri koli od teh simptomov razlog za prekinitve uporabe bleomicina, dokler toksičnost zaradi bleomicina ni izključena kot možen vzrok. Posebnega zdravljenja pljučne toksičnosti, povezane z bleomicinom, ni. V nekaterih primerih so ugoden učinek opisali po zdravljenju s kortikosteroidi.

#### *Bolezni prebavil*

Pri večini bolnikov (do 50 %), ki so prejeli celoten cikel zdravljenja z bleomicinom, so se pojavile poškodbe sluznice ali kože (glejte podpoglavje **Bolezni kože in podkožja** v poglavju 4.8). Razjede sluznic so lahko še izrazitejše, če se bleomicin kombinira z obsevalno terapijo ali drugimi zdravili, ki imajo toksične učinke na sluznico.

Pojavijo se lahko neželeni učinki na prebavila, kot so navzea, bruhanje, izguba teka, izguba telesne mase in vnetje sluznic (mukozitis, stomatitis), predvsem pri velikih odmerkih. Uporabijo se lahko antiemetiki. Stomatitis je redko hud in navadno izgine po koncu zdravljenja. Izguba apetita in telesne mase sta pogosti in se lahko nadaljujeta še dolgo časa po zaključku zdravljenja.

#### *Bolezni kože in podkožja*

Pri večini bolnikov (do 50 %), ki so prejeli celoten cikel zdravljenja z bleomicinom, so se pojavile poškodbe sluznice ali kože (glejte podpoglavje **Bolezni prebavil** v poglavju 4.8). Ti neželeni učinki se navadno pojavijo v drugem ali tretjem tednu zdravljenja in so po navadi, vendar ne vedno, reverzibilni. Flagelarna pigmentacija je oblika lokalizirane kožne hiperpigmentacije, ki se pojavi pri 8 do 38 % bolnikov, ki prejemajo bleomicin. Lezije so povezane z odmerkom in se kažejo kot linearna hiperpigmentacija, ki vključuje pruritus. Odebelitev kože, hiperkeratoza, rdečica, občutljivost in otekanje blazinic prstov, eritem ter eksantem, večinoma na dlaneh in stopalih, strije, mehurji, spremembe nohtov, otekanje na mestih, dovzetnih za pritisk, kot so komolci, ter izguba las so redko hudi in navadno izginejo po koncu zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so prejeli bleomicin, so poročali tudi o sklerodermi.

#### *Motnje reprodukcije in dojk*

Med kemoterapijo z bleomicinom in takoj po njej se lahko pojavijo aneuploidne semenčice.

#### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Od 2 do 6 ur po prvem injiciranju se lahko pojavi povišana telesna temperatura (glejte podpoglavje **Bolezni imunskega sistema** v poglavju 4.8). Če povišana telesna temperatura vztraja, bo morda treba

uporabiti zdravila za zniževanje telesne temperature. Pri naslednjih injiciranjih se pojavnost povišane telesne temperature zmanjša.

Po intravenski uporabi se lahko pojavi krvni strdek na mestu infundiranja. Po intravenski ali intrakavitarni uporabi se lahko pojavi bolečina na mestu injiciranja ali mestu tumorja.

Če se bleomicin uporablja kot del kombinirane kemoterapije, je treba pri izbiri in odmerjanju drugih citostatikov s podobno toksičnostjo upoštevati toksičnost bleomicina.

Če se uporablja skupaj z drugimi citostatiki, bo morda treba prilagoditi zdravljenje in spremeniti odmere.

Po intravenskem injiciranju odmerkov, ki so bili večji od priporočenih, so poročali o akutnih reakcijah s hiperpireksijo in kardiorespiratornim kolapsom.

Po intrakavitarni uporabi bleomicina so redko poročali o hipotenziji, hiperpireksiji in primerih smrti, povezanih z zdravilom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (8) 2000 500  
Faks: +386 (8) 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Posebnega antidota ni. Akutne reakcije po prevelikem odmerjanju so hipotenzija, povišana telesna temperatura, povečan srčni utrip in splošni simptomi šoka. Zdravljenje je simptomatsko, s pozornim spremljanjem pljučnega delovanja in hematoloških parametrov.

Če pride do zapletov na dihalih, je treba bolnika zdraviti s kortikosteroidi in širokospektralnimi antibiotiki. Navadno pljučne reakcije na preveliko odmerjanje (fibroza) niso reverzibilne, razen če se diagnosticirajo v zgodnji fazi. Bleomicina ni mogoče odstraniti z dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: drugi citotoksični antibiotiki, oznaka ATC: L01DC 01.

Bleomicin spada v skupino citotoksičnih antibiotikov: je mešanica po strukturi podobnih, bazičnih, vodotopnih, glikopeptidnih antibiotikov s citostatičnim učinkom. Učinek bleomicina temelji na vrinjanju v enojno in dvojno verigo DNA, kar povzroči pretrganje enojnih in dvojnih verig in posledično zavira celično delitev, rast in sintezo DNA. V manjši meri bleomicin učinkuje tudi na sintezo RNA in beljakovin. Najbolj občutljive so celice v fazah G2 in M celičnega cikla.

Najpomembnejši dejavnik pri selektivnosti bleomicina za tkivo je razlika v medcelični neaktivnosti. Skvamozne celice, kjer je stopnja hidrolize bleomicina majhna, so zelo občutljive za bleomicin. V občutljivih tkivih in normalnih neoplastičnih tkivih se bodo pogosto tvorile kromosomske nepravilnosti, kot so fragmentacija, pretrganje kromatid in translokacije.

Bolj diferencirani tumorji se po navadi odzivajo bolje kot anaplastični.

Encimska razgradnja bleomicina pretežno poteka v plazmi, jetrih in drugih organih ter v manjši meri v koži in pljučih.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Bleomicin se daje parenteralno. Po intraplevralni ali intraperitonealni uporabi se bleomicin absorbira sistemsko. Po intraplevralni uporabi se približno 45 % bleomicina absorbira v krvni obtok.

Trideset minut po intramuskularnem injiciranju  $15 \times 10^3$  i. e. bleomicina pri človeku so bile največje koncentracije v plazmi 1 i.e./ml. Pri intravenskem injiciranju  $15 \times 10^3$  i.e./m<sup>2</sup> pri človeku je bila največja koncentracija v plazmi 1–10 i.e./ml.

Pri neprekinjenem infundiranju  $30 \times 10^3$  i.e. bleomicina na dan štiri do pet dni je bila koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja od 1 do 3 i.e./ml.

### Porazdelitev

Po parenteralni uporabi se bleomicin porazdeli predvsem v koži, pljučih, ledvicah, peritoneju in limfi. V kostnem mozgu so prisotne samo majhne koncentracije. Če so meninge nepoškodovane, bleomicin ne more prehajati preko krvno-možganske pregrade. Volumen porazdelitve je približno 17,5 l/m<sup>2</sup>. Bleomicin prehaja skozi placento.

Bleomicin se malo veže na plazemske beljakovine.

### Biotransformacija

Biotransformacija ni popolnoma znana.

Inaktivacija bleomicina poteka prek encimske razgradnje s hidrolizo bleomicina, večinoma v plazmi, jetrih in drugih organih, v manjši meri pa v koži ter pljučih.

### Izločanje

Po intravenskem injiciranju bolusa je očistek hiter in z dvema fazama izločanja. Kratki, začetni fazi ( $t_{1/2\alpha}$ ; 24 min) sledi daljša, končna faza ( $t_{1/2\beta}$ ; 2–4 ure). Po intravenskem injiciranju bolusa s  $15 \times 10^3$  i.e./m<sup>2</sup> je bila največja plazemska koncentracija od 1 do 10 µg/ml. Po neprekinjenem intravenskem infundiranju se lahko razpolovni čas izločanja podaljša na približno 9 ur.

Približno dve tretjini danega bleomicina se v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Na hitrost izločanja močno vpliva delovanje ledvic.

Kadar se običajni odmerki uporabijo pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic, so plazemske koncentracije zelo povečane.

Bleomicin se ne dializira dobro.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na podlagi farmakoloških lastnosti ima bleomicin mutagene, kancerogene in teratogene učinke, ki bi jih lahko dokazali v ustreznih eksperimentalnih sistemih.

Mutagene učinke lahko pri ljudeh pričakujemo pri klinično pomembnih stopnjah izpostavljenosti.

Kar zadeva reproduktivno toksičnost so pri miših in podganah opazili različne učinke. Pri kuncih niso opazili teratogenosti. Pri miših so bile reproduktivne celice samic občutljivejše za citotoksične in mutagene učinke bleomicina kot celice samcev.

V človeških celicah kostnega mozga so opazili kromosomske nepravilnosti. Posledični učinek na razvoj zarodka/plodu pri človeku ni znan.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

---

spc (SI) Bleomicin medac 15000 i.e. (Ph. Eur.), powder for solution for injection  
National version: 10/2022

Jih ni.

## 6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine zdravila Bleomicin medac se zaradi kemijskih, farmacevtskih ali fizikalnih inkompatibilnosti ne smejo mešati z raztopinami, ki vsebujejo esencialne aminokislino, riboflavin, askorbinsko kislino, deksametazon, aminofilin, furosemid, karindacilin, natrijev cefalotin, terbutalin, hidrokortizon, karbenicilin, nafcilin, benzilpenicilin, cefazolin, metotreksat in mitomicin.

Snovi s sulfhidrilno skupino (npr. glutation) izničijo učinke bleomicina.

Ker bleomicin tvori kelate z dvo- in tri- valentnimi kationi, se ne sme mešati z raztopinami, ki vsebujejo take ione (zlasti baker).

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

## 6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

### *Po rekonstituciji*

Po rekonstituciji v viali so kemijsko in fizikalno stabilnost dokazali za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in za 72 ur pri 25 °C.

### *Po redčenju*

Po redčenju so kemijsko in fizikalno stabilnost dokazali za 72 ur pri temperaturi 25 °C v steklenicah in polipropilenskih brizgah.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se zdravilo, pripravljeno za uporabo, ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika. Zdravilo se lahko shrani največ 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če se je opravila rekonstitucija/redčenje v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-mililitrske, brezbarvne vialo iz stekla tipa I, zaprte z butilnimi gumijastimi zamaški, prekritimi z zaporkami iz aluminija (notranja zaporka) in polipropilena (zelena zunanja zaporka).

Velikost pakiranja: 1 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino uničite.

### Intravensko injiciranje

Vsebino vialo raztopite v 5–10 ml 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida.

### Intravensko infundiranje

Vsebino vialo raztopite v 200–1.000 ml 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida.

### Intramuskularno in subkutano injiciranje

Vsebino vialo, ki vsebuje 15.000 i.e. bleomicina, raztopite v 1–5 ml 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida. Če se na mestu injiciranja pojavi bolečina, se lahko raztopini, primerni za injiciranje, doda lokalni anestetik.

---

spc (SI) Bleomicin medac 15000 i.e. (Ph. Eur.), powder for solution for injection

National version: 10/2022

#### Intraarterijska uporaba

Uporabi se počasno infundiranje z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida.

#### Intrapleuralna uporaba

60 x 10<sup>3</sup> i.e. bleomicina se raztopi v 100 ml 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida.

#### Lokalno/intraturno injiciranje

Bleomicin se v 9 mg/ml (0,9-%) raztopini natrijevega klorida raztopi do koncentracije 1–3 x 10<sup>3</sup> i.e./ml.

#### Varno ravnanje

Potrebna je previdnost, ki se običajno priporoča pri pripravi in uporabi citostatikov. Glejte ustrezne smernice za varno ravnanje z antineoplastičnimi zdravili glede informacij o varnosti in odstranjevanju. Zdravilo mora pripraviti ustrezno usposobljeno osebje. Nosečnice je treba opozoriti, naj se izogibajo ravnanju s citotoksičnimi snovmi. Zdravilo je treba pripraviti v aseptičnih pogojih v za to namenjenih prostorih. V teh prostorih je prepovedano kaditi, jesti ali piti. Zaščitni ukrepi vključujejo uporabo rokavic, maske, varnostnih očal in zaščitnih oblačil. Priporočena je uporaba prostora z laminarnim pretokom zraka (LAF). Med dajanjem zdravila je treba nositi rokavice. Pri postopkih odstranjevanja je treba upoštevati citotoksičen značaj učinkovine. Preprečiti je treba stik s kožo, očmi in sluznicami. Če pride do neposrednega stika, takoj temeljito umijte z vodo. Za čiščenje kože se lahko uporabi milo. Pri ravnanju z izločki in bruhanjem je treba ravnati previdno.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemčija

tel.: +49 4103 8006-0

faks: +49 4103 8006-100

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/12/00292/001-002

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. september 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 10. oktober 2018

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28.10.2022