

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bleomicină Accord 15000 UI pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține bleomicină 15000 unități internaționale (UI) (sub formă de sulfat de bleomicină).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține <1 mmol sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la galben deschis.

pH: cuprins între 4,5 și 6,0

Osmolaritate: cuprinsă între 260 și 340 mOsm/L

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bleomicina este utilizată pentru tratamentul:

- Carcinomului spinocelular (CSC) al capului și gâtului, organelor genitale externe și colului uterin.
- Limfomului Hodgkin.
- Limfomului non-Hodgkin cu grad de malignitate intermediar și înalt, la adulți.
- Carcinomului testicular (seminomatos și non-seminomatos).
- Intrapleural al revărsatului pleural malign.

Bleomicina poate fi utilizată ca monoterapie, dar administrarea bleomicinei se realizează aproape întotdeauna în asociere cu alte medicamente citostatice și/sau cu radioterapia.

4.2 Doze și mod de administrare

Atenționare

Dozele pentru toate indicațiile terapeutice sunt exprimate în UI și nu în mg. În unele protocoale spitalicești este posibil să se utilizeze “mg” în loc de Unități (U sau UI). Această valoare în mg se referă la activitatea pe miligram și nu la cantitatea de masă uscată exprimată în mg, dat fiind că aceste două unități de măsură reflectă valori diferite.

Se recomandă a se lăsa deoparte această exprimare în mg și a se utiliza dozele în Unități Internaționale (UI), așa cum este descris în acest RCP pentru indicațiile terapeutice relevante.

A se reține că 1 mg de substanță uscată este echivalent cu cel puțin 1500 UI. Totuși, se recomandă cu insistență **să nu se utilizeze** această conversie, deoarece aceasta poate avea drept consecință supradozajul, din cauza diferențelor dintre activitatea pe miligram și cantitatea de masă uscată exprimată în mg. Ca urmare, acest medicament trebuie prescris numai în unități internaționale (UI).

Bleomicina trebuie utilizată numai sub stricta supraveghere a unui medic specializat în folosirea medicamentelor citotoxice, de preferință într-un spital cu experiență în administrarea unor astfel de tratamente.

Bleomicina poate fi administrată intravenos, intramuscular, intrapleural, intraperitoneal, intraarterial sau subcutanat. Ocazional pot fi indicate injecții locale direct în tumoră.

Doze

Adulți

1) Carcinom spinocelular

Se administrează $10-15 \times 10^3$ UI/m² de suprafață corporală în injecție intramusculară sau intravenoasă, o dată sau de două ori pe săptămână, la interval de 3-4 săptămâni, până la o doză cumulativă totală de 360×10^3 UI.

Se administrează în perfuzie intravenoasă $10-15 \times 10^3$ UI/m² pe zi, timp de 6-24 ore în 4 până la 7 zile consecutive, la interval de 3-4 săptămâni.

2) Limfoame maligne Hodgkin și non-Hodgkin

Atunci când medicamentul este utilizat în monoterapie, doza recomandată este de $5-15 \times 10^3$ UI/m² suprafață corporală o dată sau de două ori pe săptămână, până la o doză totală de 225×10^3 UI. Din cauza riscului crescut de reacții anafilactoide la pacienții cu limfom, tratamentul trebuie început cu doze mai mici (de exemplu 2×10^3 UI) pentru primele două administrări. Dacă nu apar reacții acute în primele 4 ore, timp în care pacientul este ținut sub observație, se poate urma schema uzuală de administrare.

3) Carcinom testicular

Se administrează în injecție intramusculară sau intravenoasă $10-15 \times 10^3$ UI/m² suprafață corporală o dată sau de două ori pe săptămână, la interval de 3-4 săptămâni, până la o doză cumulativă de 400×10^3 UI.

Se administrează în perfuzie intravenoasă $10-15 \times 10^3$ UI/m² suprafață corporală pe zi, timp de 6-24 ore în 5 până la 6 zile consecutive, la interval de 3-4 săptămâni.

4) Revărsatul pleural malign

Doză unică de 60×10^3 UI în 100 mL soluție salină fiziologică administrată intrapleural, care poate fi repetată după 2-4 săptămâni, în funcție de răspuns. Aproximativ 45% din doza de bleomicină administrată se absoarbe, ceea ce trebuie luat în considerare pentru doza cumulativă totală (aria suprafeței corporale, funcția renală și funcția pulmonară).

Dezvoltarea stomatitei este ghidul cel mai util pentru determinarea toleranței individuale în raport cu doza maximă. O doză cumulativă totală de 400×10^3 UI (corespunzând la 225×10^3 UI / m² suprafață corporală) nu trebuie depășită la pacienții cu vârsta sub 60 de ani, din cauza riscului crescut de toxicitate pulmonară pentru toate indicațiile. La pacienții cu limfom, doza totală nu trebuie să fie mai mare de 225×10^3 UI.

În cazurile de boală Hodgkin și tumori testiculare, ameliorarea se produce rapid și poate fi observată în decurs de două săptămâni. În cazul în care nicio îmbunătățire nu se observă până atunci, o îmbunătățire este puțin probabilă. Carcinoamele cu celule scuamoase răspund mai lent. În unele cazuri, poate dura până la trei săptămâni înainte de a se observa o ameliorare.

Pacienți vârstnici (peste vârsta de 60 de ani)

Doza totală de bleomicină la pacienții vârstnici trebuie redusă după cum urmează în următorul tabel:

Vârsta (în ani)	Doza totală	Doza săptămânală
≥ 80	100 x 10 ³ UI	15 x 10 ³ UI
70-79	150-200 x 10 ³ UI	30 x 10 ³ UI
60-69	200-300 x 10 ³ UI	30-60 x 10 ³ UI
< 60	400 x 10 ³ UI	30-60 x 10 ³ UI

Copii și adolescenți

Nu există suficientă experiență în ceea ce privește administrarea bleomicinei la copii și adolescenți. Până când vor fi disponibile mai multe informații, administrarea bleomicinei la copii și adolescenți trebuie realizată numai în cazuri excepționale și în centre speciale. Dacă administrarea este indicată ca parte a unei terapii asociate, doza este de obicei calculată în funcție de suprafața corporală și ajustată pentru a îndeplini cerințele individuale ale fiecărui pacient. Protocoale specializate trebuie consultate pentru o schemă de tratament adecvată.

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală, în special atunci când clearance-ul creatininei este < 35 ml/min, eliminarea bleomicinei se face cu întârziere. Cu toate acestea, nu există recomandări specifice privind ajustarea dozei la acești pacienți, însă se recomandă ca la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG 10-50 ml/min) să se administreze 75% din doza uzuală, la intervalele obișnuite, iar la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG mai mică de 10 ml/min) trebuie să se administreze 50% din doza uzuală, la intervalele obișnuite. La pacienții cu RFG mai mare de 50 ml/min nu este necesară ajustarea dozei.

Terapia asociată

Este posibil să fie necesară ajustarea dozei atunci când bleomicina se utilizează în cadrul terapii asociate.

Doza de bleomicină trebuie redusă atunci când bleomicina se utilizează în asociere cu radioterapia, din cauza riscului crescut de leziuni ale mucoaselor.

Detalii privind schemele terapeutice pentru diverse indicații se găsesc în literatura de specialitate actuală.

Mod de administrare

Mod de administrare și preparare a soluției injectabile/perfuzabile (vezi, de asemenea, pct. 6.6)

NB: întregul conținut al unui flacon (15000 UI) trebuie dizolvat în cantitatea corespunzătoare de solvent pentru prepararea soluției. Cantitatea de unități necesare pentru tratament este luată din această soluție.

Injecție intramusculară

Se dizolvă conținutul unui flacon în 1-5 ml soluție salină fiziologică. Din moment ce repetate injecții i.m în același loc pot provoca disconfort local, se recomandă să se schimbe locul de injecție în mod regulat. În cazul disconfortului local excesiv, poate fi adăugat la soluția injectabilă un anestezic local, de exemplu 1,5-2 ml lidocaină HCl 1%.

Injecție intravenoasă

Se dizolvă conținutul unui flacon în 5-10 ml soluție salină fiziologică și se injectează lent, pe o perioadă de 5-10 minute. Injecțiile rapide în bolus trebuie evitate, deoarece acestea conduc la concentrații plasmatice intrapulmonare ridicate, crescând riscul de afecțiuni pulmonare.

Perfuzie intravenoasă

Se dizolvă conținutul unui flacon în 200-1000 ml soluție salină fiziologică.

Injecție intra-arterială

Se dizolvă conținutul unui flacon de bleomicină în cel puțin 5 ml soluție salină fiziologică și se injectează într-o perioadă de 5-10 minute.

Perfuzie intra-arterială

Se dizolvă bleomicina în 200-1000 ml soluție salină fiziologică. Perfuzia poate fi administrată în decurs de câteva ore până la un număr de zile. Heparina poate fi adăugată pentru a preveni tromboza la locul injectării, în special în cazul în care perfuzia se administrează pe o perioadă mai lungă. Injectarea sau infuzia într-o arteră care vascularizează tumora, tinde să prezinte o eficacitate mai mare decât alte căi sistemice de administrare. Efectele toxice sunt aceleași ca și în cazul injectării intravenoase sau perfuzie.

Injecție subcutanată

Se dizolvă conținutul unui flacon în maximum 5 ml soluție salină fiziologică. Absorbția după injectarea subcutanată este întârziată și poate semăna cu o perfuzie i.v. lentă; această formă de administrare este rar utilizată. Trebuie acționat cu prudență pentru a se evita injectarea intradermică.

Injecție intratumorală

Bleomicina se dizolvă într-o soluție salină fiziologică, producând o concentrație de $1-3 \times 10^3$ UI/ml; această soluție este apoi injectată în tumoră și în țesutul din jur.

Instilare intrapleurală

După drenarea cavității pleurale, bleomicina, dizolvată în 100 ml de soluție salină fiziologică, este instilată printr-o canulă sau cateter de drenaj. Canula sau cateterul este apoi îndepărtat. Pentru a asigura o distribuție uniformă a bleomicinei în cavitatea seroasă, poziția pacientului trebuie schimbată la interval de 5 minute timp de 20 de minute. Aproximativ 45% din bleomicină va fi absorbită; acest lucru trebuie să fie luat în considerare pentru doza totală (suprafața corporală, funcția renală, funcția pulmonară).

Administrarea perivasculară a bleomicinei nu necesită, de obicei, măsuri specifice. Dacă aveți neclarități (soluție foarte concentrată, țesut sclerotic, etc.) perfuzia poate fi realizată cu o soluție salină fiziologică.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Ataxie-telangiectazie
- Infecție pulmonară, funcție pulmonară sever afectată sau antecedente de leziuni pulmonare cauzate de bleomicină.
- Alăptare (vezi pct 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cărora li se administrează chimioterapie cu bleomicină trebuie să fie atent monitorizați de către medicii oncologi cu experiență.

O evaluare extrem de riguroasă a raportului risc/ beneficiu trebuie să fie efectuată în urma radioterapiei pulmonare sau mediastinale. Bleomicina trebuie utilizată numai cu precauție și la o doză redusă, în cazul unei insuficiențe renale. Din cauza posibilelor efecte mutagene ale bleomicinei asupra celulelor germinale masculine și feminine, trebuie asigurate metode sigure de contracepție în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după încheierea acestuia.

Reacții pulmonare

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semn de disfuncție pulmonară în timpul tratamentului cu bleomicină.

Reacțiile pulmonare sunt cele mai grave efecte secundare, care apar la aproximativ 10% dintre pacienții tratați, în timpul sau după încheierea unui ciclu de tratament. Cea mai frecventă formă este

pneumopatia interstițială. Dacă această afecțiune nu este recunoscută și tratată cu promptitudine, poate evolua către fibroză pulmonară. Aproximativ 1% dintre pacienții tratați au murit din cauza consecințelor fibrozei pulmonare.

Pacienții tratați cu bleomicină trebuie să efectueze o radiografie toracică săptămânal. Acestea trebuie realizate timp de până la 4 săptămâni după încheierea tratamentului și pacienții trebuie să fie ținuți sub observație clinică timp de aproximativ 2 luni. Atunci când se administrează concomitent radioterapie, examenul toracelui sau radiografia toracică trebuie efectuate, pe cât posibil, mai frecvent.

Testele funcționale pulmonare cu 100% oxigen nu trebuie realizate la pacienții care au fost tratați cu bleomicină. Se recomandă efectuarea testelor funcționale pulmonare care utilizează mai puțin de 21% oxigen. Analiza lunară a capacității de difuzie pulmonară pentru monoxid de carbon poate fi examinată. Evaluarea funcției pulmonare, în special testul de difuziune a monoxidului de carbon și măsurarea capacității vitale, face adesea posibilă o diagnosticare precoce a toxicității pulmonare.

Toxicitatea pulmonară este atât legată de doză cât și de vârstă, și apare mai frecvent la pacienții cu vârsta peste 70 de ani și la pacienții care au primit o doză totală mai mare de 400 de unități. Este semnificativ crescută prin iradiere toracică și prin hiperoxia din timpul anesteziei chirurgicale.

Toxicitatea pulmonară a fost observată ocazional la pacienții tineri care au primit doze mici.

În plamani apar modificări vasculare care duce la distrugerea parțială a elasticității peretelui vasului. Simptomul cel mai precoce al leziunilor pulmonare cauzate de bleomicină este dispneea. Ralurile fine sunt primele semne. În cazul în care se observă modificări pulmonare, tratamentul cu bleomicină trebuie întrerupt până când se determină dacă acestea sunt cauzate de medicament. Pacienții trebuie tratați cu antibiotice cu spectru larg și corticosteroizi.

În caz de dispnee, tuse, crepitații bazale sau infiltrații pulmonare ce nu sunt atribuite neoplasmului sau unei boli pulmonare concomitente, administrarea bleomicinei trebuie întreruptă imediat, iar pacientul trebuie tratat cu un corticosteroid și cu antibiotic cu spectru larg. Concentrațiile mari de oxigen trebuie utilizate cu precauție. În cazul afectării pulmonare secundare tratamentului cu bleomicină, bleomicina nu mai trebuie administrată (vezi pct. 4.3).

Deși toxicitatea pulmonară produsă de bleomicină pare să fie dependentă de doză la o doză cumulativă de peste 400 unități (corespunzând la aprox. 225 unități/m² suprafață corporală), aceasta poate apărea și la o doză mai mică, în special la pacienții vârstnici, pacienții cu insuficiență renală, pacienții cu afecțiuni pulmonare preexistente, pacienții cu istoric de iradiere sau care primesc concomitent iradiere toracică și la pacienții la care se administrează oxigen. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și doza de bleomicină trebuie redusă sau intervalul dintre doze trebuie prelungit în funcție de starea clinică a pacientului. Bleomicina trebuie utilizată cu deosebită precauție la pacienții cu neoplasm pulmonar, deoarece aceștia prezintă o incidență crescută a toxicității pulmonare.

Având în vedere faptul că 2/3 din doza de bleomicină administrată se elimină sub formă nemodificată în urină, funcția renală era un efect major asupra ratei de excreție. Concentrațiile plasmatice sunt mult crescute atunci când se administrează dozele uzuale la pacienți cu disfuncție renală.

Alte afecțiuni clinice care necesită prudență includ pacienții cu boală cardiacă severă sau disfuncție hepatică deoarece toxicitatea poate fi crescută și pacienții cu varicelă deoarece la aceștia pot să apară disfuncții sistemice letale.

Reacții idiosincrazice/hipersensibilitate

Reacții idiosincrazice, similare clinic cu anafilaxia, au fost raportate la aproximativ 1% dintre pacienții cu limfom tratați cu bleomicină. Reacția poate fi imediată sau după o întârziere de câteva ore, și apare de obicei după prima sau a doua doză. Se caracterizează prin hipotensiune arterială, confuzie, febră, frisoane, wheezing și stridor. Tratamentul este simptomatic și cuprinde expansiunea volemică vasopresoare, antihistaminice și corticosteroizi.

Din cauza posibilității unei reacții de tip anafilactic (la 1% dintre pacienții cu limfom, conform literaturii de specialitate), pacienții trebuie să primească inițial o doză test de 1-2 unități. Dacă nu există nicio reacție acută, doza totală poate fi administrată.

Diverse

Au fost raportate cazuri de toxicitate vasculară după utilizarea bleomicinei, în special în asocieri cu alți agenți antineoplazici. Evenimentele sunt eterogene din punct de vedere clinic și includ infarctul miocardic, injurii vasculare cerebrale, microangiopatii trombotice, de exemplu, sindromul uremic hemolitic și arterita cerebrală.

La adulții sau adolescenții cu funcția de reproducere viabilă, trebuie luate în considerare efectele asupra glandelor sexuale.

Ca și alte substanțe active citotoxice, bleomicina poate declanșa sindromul de liză tumorală la pacienții cu tumori cu creștere rapidă. Tratamentul de susținere și măsurile farmacologice adecvate ar putea preveni sau atenua astfel de complicații.

Pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei mai mic de 50 ml/min trebuie tratați cu precauție și funcția renală trebuie monitorizată cu atenție în timpul administrării de bleomicină. Doze mai mici de bleomicină pot fi necesare la acești pacienți decât la cei cu funcție renală normală (vezi pct 4.2).

Administrare intravenoasă

Se poate produce durere vasculară, prin urmare, este important să se acorde atenție concentrației soluției și ratei de administrare. A se administra pe cale intravenoasă cât mai încet posibil.

Administrare intramusculară

A se evita injecții repetate în același loc și siturile inervate, în special în cazul în care administrarea are loc la copii. În cazul în care introducerea acului de injecție produce durere intensă sau dacă sângele curge înapoi în seringă, extrageți acul imediat și injectați într-un alt loc.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Chimioterapie combinată

În cazul în care bleomicina este utilizată ca parte a chimioterapiei combinate, toxicitatea sa trebuie să fie luată în considerare pentru selectarea și dozarea altor agenți cu un spectru de toxicitate similar.

Un risc crescut de toxicitate pulmonară a fost raportat la administrarea concomitentă a altor medicamente cu toxicitate pulmonară, de exemplu, BCNU, mitomicina, ciclofosamidă, metotrexat și gemcitabină. Toxicitatea pulmonară a bleomicinei este potențată de tratamentul asociat cu cisplatină, în special. Prin urmare, o atenție deosebită este necesară în cazul acestei asocieri. Datele din literatură indică faptul că cisplatină trebuie administrată numai după administrarea bleomicinei.

La pacienții cu tumori testiculare tratați cu o combinație de bleomicină și alcaloizi din vinca, fenomene de tip Raynaud au fost raportate cu ischemie acrală, ceea ce duce la necroză a părților periferice ale corpului (degete, degetele de la picioare, vârful nasului).

La pacienții care au primit o terapie asociată cu cisplatină, vinblastină și bleomicină, s-a observat o corelație pozitivă între RFG (rata de filtrare glomerulară) și funcția pulmonară. Prin urmare, bleomicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. S-a demonstrat într-un alt studiu că dozele crescute de cisplatină au fost asociate cu o scădere a clearance-ului creatininei și, prin urmare, o scădere în eliminarea bleomicinei.

Radioterapie

Radioterapia curentă sau anterioară a toracelui reprezintă un factor important care poate crește incidența și severitatea toxicității pulmonare.

Radioterapia curentă sau anterioară la nivelul capului sau al gâtului este un factor favorizant pentru stomatită și poate agrava stomatită angulară. Aceasta poate provoca inflamarea mucoasei faringolaringiene care determină rar răgușeală.

Concentrația de oxigen

Din cauza potențialului bleomicinei de a sensibiliza țesutul pulmonar, crește toxicitatea pulmonară în cazul în care bleomicina se administrează în timpul procedurilor chirurgicale care implică administrare de oxigen suplimentar. Prin urmare, concentrația de O₂ inspiratorie trebuie redusă intraoperator și postoperator.

Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (FSCG)

O creștere a numărului de granulocite neutrofile și stimularea capacității de a genera radicali liberi de oxigen după administrarea de FSCG poate potența afectarea pulmonare.

Digoxină

Au fost raportate cazuri de reducere a efectului digoxinei ca urmare a scăderii biodisponibilității orale atunci când este administrată concomitent cu bleomicină.

Fenitoină și fosfenitoină

Au fost raportate cazuri de valori reduse ale concentrației plasmatice de fenitoină atunci când aceasta se administrează concomitent cu bleomicină. Există risc de exacerbare a convulsiilor ca urmare a reducerii absorbției digestive a fenitoinii de către medicamentul citostatic sau risc de creștere a toxicității sau de pierdere a eficacității medicamentului citostatic din cauza metabolizării hepatice crescute de către fenitoină. Nu se recomandă utilizarea concomitentă.

Clozapină

Utilizarea concomitentă de bleomicină cu clozapină trebuie evitată din cauza unui risc crescut de agranulocitoză.

Antibiotice

Eficacitatea bacteriostatică a gentamicinei, amikacinei și ticarciliei poate fi scăzută.

Ciclosporina, tacrolimus

Există riscul de limfoproliferare în urma imunosupresiei excesive.

Vaccinuri vii

Administrarea vaccinurilor vii poate duce la infecții grave sau care pun viața în pericol la pacienții al căror sistem imunitar este slăbit de medicamente chimioterapice, inclusiv bleomicina. Vaccinarea cu vaccinuri vii trebuie evitată la pacienții în tratament cu bleomicină. Utilizați un vaccin inactivat, în cazul în care aceasta există (poliomielită). Vaccinarea împotriva febrei galbene a determinat infecții severe și letale atunci când aceste vaccinuri au fost utilizate concomitent cu tratamente citostatice care produc imunosupresie. Riscul este crescut la subiecții care sunt deja imunodeprimați ca urmare a afecțiunii subiacente. Această administrare concomitentă nu trebuie utilizată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea bleomicinei la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Rezultatele studiilor la animale și eficacitatea farmacologică a medicamentului evidențiază existența unui risc potențial de anomalii embrionare și fetale. Bleomicină va traversa placentă.

Ca urmare, bleomicina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar, în special în timpul primului trimestru de sarcină.

Dacă sarcina survine în timpul tratamentului, pacienta trebuie informată cu privire la riscurile pentru făt și trebuie monitorizată cu atenție. Trebuie luată în considerare acordarea de consiliere genetică.

Femeile aflate la vârsta fertilă/metode contraceptive pentru femei și bărbați

Atât bărbații cât și femeile aflați la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente până la șase luni după întreruperea tratamentului.

Consilierea genetică este, de asemenea, recomandată pentru pacienții care doresc să aibă copii după tratament.

Înainte de începerea tratamentului trebuie solicitată consiliere privind conservarea spermei, dat fiind faptul că există posibilitatea infertilității permanente ca urmare a tratamentului cu bleomicină.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bleomicina sau metaboliții săi se elimină în laptele uman. Din cauza posibilității de apariție a unor efecte foarte dăunătoare asupra sugarului, alăptarea în timpul tratamentului cu bleomicină este contraindicată.

Fertilitate

Tratamentul cu bleomicină poate provoca infertilitate ireversibilă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reacțiile adverse posibile ale chimioterapiei cu bleomicină, de exemplu, greața și vărsăturile, pot afecta în mod indirect capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

La fel ca majoritatea medicamentelor citotoxice, bleomicina poate provoca efecte toxice imediate și întârziate. Febra în ziua injectării este prima reacție. Cele mai frecvent observate reacții adverse la 1613 pacienți tratați cu bleomicină au fost manifestări pulmonare, cum sunt pneumonie interstițială sau fibroză pulmonară (10,2%), scleroza pielii, pigmentare (40,6%), febră și frisoane (39,8%), alopecie (29,5%), anorexie și scădere în greutate (28,7%), stare de rău generală (16,0%), greață și vărsături (14,6%), stomatită (13,3%) și modificări ale unghiilor (11,2%). Durerea la locul de injectare și în zona tumorii au fost de asemenea observate ocazional. Alte reacții adverse sporadice includ hipotensiune arterială și tromboflebită locală după injectarea intravenoasă.

Au existat, de asemenea, raportări ale unor fenomene Raynaud, atât atunci când se utilizează bleomicină în monoterapie cât și în terapia combinată.

b. Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse pot să apară în timpul tratamentului cu bleomicina:

Frecvențele sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100, <1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1 / 1000$), foarte rare ($<1 / 10,000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100 - <1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000 - <1/100$	Rare $\geq 1/10,000 - <1 / 1000$	Foarte rare $<1 / 10,000$	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări						Sepsis
Neoplasme, benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)			Dureri determinate de tumoră			

Tulburări hematologice și limfactice			Mielosupresie, Leucopenie, Neutropenie, Trombocitopenie, Hemoragie	Neutropenie febrilă		Pancitopenie, Anemie
Tulburări ale sistemului imunitar		Anafilaxie, Hipersensibilitate, Reacții de tip idiosincrazic				
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Amețeli, Confuzie			
Tulburări cardiace				Infarct miocardic, Pericardită, Durere toracică		
Tulburări vasculare			Hipotensiune	Infarct cerebral, Microangiopatii trombotice, Sindromul hemolitic uremic, Arterită cerebrală, Fenomene de tip Raynaud, Tromboză arterială, Tromboză venoasă profundă		Ischemie periferică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Pneumonită interstițială, Fibroză pulmonară, Dispnee	Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA), Insuficiență pulmonară, Embolie pulmonară				
Tulburări gastrointestinale	Apetit alimentar scăzut Pierdere în greutate, Greață, Vărsături, Mucozită, Stomatită		Cheilită angulară, Diaree			
Tulburări hepatobiliare				Insuficiență hepatică		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem, Prurit, Striuri, Vezicule, Hiperpigmentare, Durere și mflare a	Exantem, Urticarie, Înroșire a pielii, Indurație, Edeme, Dermatită	Deformare și decolorare a unghiilor, Formare de bule la punctele de presiune	Sclerodermie		

	vârfurilor degetelor, Hiperkeratoză, Cădere a părului	flagelată				
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv			Dureri musculare și articulare			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Oligurie, Disurie, Poliurie, Retenție urinară			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră, Frisoane, Stare generală modificată	Dureri în zona tumorii, Flebită, Hipertrofie a peretelui venos și constricție la nivelul zonei de acces venos (la administrare i.v.), Indurație (la administrare i.m. sau administrare locală)		Sindromul de liză tumorală	

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Febra și frisoanele se pot dezvolta cu un decalaj de timp de 45 de ore sau mai mult după administrarea acestui medicament. Deoarece există o relație doză-răspuns între febră și doza de la un moment dat, în cazul în care febra este severă, măsurile adecvate trebuie luate, cum sunt administrarea unei doze reduse la intervale mai scurte, sau agenți antihistaminici și antipiretice înainte și / sau după administrarea acestui medicament.

În cazul în care apar reacții adverse cutanate la pacienții cu SIDA, tratamentul trebuie întrerupt și nu va fi reluat. Afecțiunile cutanate și leziuni ale mucoasei sunt cele mai frecvente reacții adverse și sunt observate la până la 50% dintre pacienții tratați. Ele cuprind indurație, edem, eritem, prurit, erupții cutanate, striuri, ulceratii, vezicule, hiperpigmentare, sensibilitate, umflare a degetelor, hipercheratoză, modificări ale unghiilor, formare de bule la punctele de presiune cum sunt coatele, cădere a părului și stomatită.

Ulcerale la nivelul mucoasei par a fi agravate de asocierea dintre bleomicină cu radioterapia sau alte medicamente toxice pentru membranele mucoase. Toxicitatea la nivelul pielii se produce într-un stadiu relativ tardiv și este corelată cu doza totală; se dezvoltă de obicei în a doua și a treia săptămână după administrarea a 150 până la 200 de unități de bleomicină.

Reacții adverse gastro-intestinale, cum sunt greața și vărsăturile sunt posibile, dar sunt observate mai frecvent în regimuri cu doze mari. Antiemeticele pot fi de ajutor. Pierderea apetitului și pierderea în greutate sunt frecvente și pot continua pentru o lungă perioadă de timp după încheierea tratamentului.

Măduva osoasă

Bleomicina nu pare să aibă proprietăți semnificative de deprimare a măduvei osoase. Trombocitopenia care apare la administrarea bleomicinei nu a fost atribuită scăderii producției de trombocite, ci distrugerii crescute a plachetelor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există antidot specific. Este practic imposibil să se elimine bleomicina din organism prin dializă. Reacțiile acute după supradozaj includ hipotensiune arterială, febră, tahicardie și simptome generale de șoc. Tratamentul este exclusiv simptomatic. În caz de complicații respiratorii, pacientul trebuie tratat cu corticosteroizi și antibiotice cu spectru larg. De regulă, reacțiile pulmonare secundare unui supradozaj (fibroză) nu sunt reversibile, decât dacă sunt diagnosticate într-o fază precoce.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antibiotice citostatice, Codul ATC: L01DC01.

Bleomicina este un amestec de antibiotice alcaline, hidrosolubile, de tip glicopeptid, cu efect citostatic. Efectul bleomicinei constă din interacțiunea cu catenele simple și duble ale ADN (acid dezoxiribonucleic), având ca rezultat rupturi ale catenelor simple și duble, ceea ce inhibă diviziunea celulară, creșterea și sinteza ADN. Bleomicina afectează și ARN-ul (acid ribonucleic) și sinteza proteinelor, într-o măsură mai mică.

Cel mai important factor în selectivitatea tisulară a bleomicinei îl constituie diferențele de inactivare intracelulară. Celulele scuamoase, cu nivelul lor scăzut de hidroliză a bleomicinei, sunt foarte susceptibile la bleomicină. În țesuturile susceptibile, atât sănătoase cât și neoplazice, se produc frecvent anomalii cromozomiale cum sunt fragmentare, rupturi de cromatide și translocatii.

Bleomicina poate fi pirogenică. Aceasta provoacă toxicitate scăzută sau deloc a măduvei osoase și nu produce imunosupresie. Bleomicina poate fi utilizată în monoterapie sau în asociere cu radioterapia sau alți agenți citotoxici.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bleomicina este absorbită oral într-o măsură foarte limitată. După injectarea intravenoasă în bolus de 15×10^3 UI/m² suprafață corporală concentrațiile plasmatice maxime de 1-10 UI sunt atinse după aproximativ 10 minute. În urma injectării i.m. de 15×10^3 UI, concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 1 UI sunt atinse după 30 de minute.

Perfuzia continuă cu 30×10^3 UI de bleomicină timp de peste 4-5 zile, are ca rezultat o concentrație plasmatică medie la starea de echilibru de 1-3 UI/ml.

După administrarea intrapleurală sau intraperitoneală, bleomicina se absoarbe sistemic. După administrarea intrapleurală, aproximativ 45% se absoarbe în circulație.

Distribuție

Bleomicina este distribuită rapid în țesuturi, cu cele mai mari concentrații ce se acumulează în piele, plămâni, peritoneu și ganglionii limfatici. Concentrații scăzute se găsesc în măduva osoasă. Bleomicina nu este detectabilă în lichidul cefalorahidian după injectarea intravenoasă. Bleomicina traversează bariera placentară. Volumul aparent de distribuție (V_d)_B se presupune a fi de cca. 0,27 +/- 0,09 l/kg. În plasmă, bleomicina este legată în proporție foarte mică de proteinele plasmatică.

Metabolizare

Inactivarea este realizată prin hidrolaze, care au fost detectate în plasmă, ficat, splină, intestin și măduva osoasă. În schimb, activitatea enzimatică a hidrolazelor este scăzută în piele și plămâni.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică ($T_{1/2\beta}$) este de aproximativ 3 ore după administrarea intravenoasă a unei injecții în bolus. Două faze de eliminare apar, o scurtă fază inițială ($t_{1/2\alpha}$, 24 min.), urmată de o fază terminală mai lungă ($t_{1/2\beta}$; 2-4 ore). După perfuzie i.v. continuă, timpul de înjumătățire plasmatică poate crește până la 9 ore. Clearance-ul plasmatic sistemic (Cl_s) este de aproximativ 1,1 ml/min/kg greutate corporală. Aproximativ 2/3 din doza administrată este eliminată sub formă nemodificată în urină, probabil, prin filtrare glomerulară.

După o injecție i.v. sau i.m., aproximativ 50% din substanța activă este recuperată în urină. Timpul de înjumătățire este considerabil prelungit la pacienții cu insuficiență renală, în această situație fiind necesară reducerea dozei. La un clearance al creatininei de 35 ml/min, excreția renală scade la sub 20%, cu riscul de creștere a concentrațiilor plasmatică. Observațiile anterioare indică faptul că bleomicina este dificil de dializat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Experimentele pe animale au demonstrat proprietăți teratogene, mutagene și cancerigene pentru bleomicină.

Se așteaptă ca efectele mutagene la om să apară la niveluri de expunere relevante din punct de vedere clinic.

În ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere, au fost observate diferite efecte la șoareci și șobolani. La iepuri nu s-a observat teratogenitate. La șoarece, celulele germinative ale femelelor au fost mai susceptibile la efectele mutagene și citotoxice ale bleomicinei comparativ cu celulele masculilor.

Au fost observate anomalii cromozomiale în celulele măduvei hematogene la om. Semnificația acestor modificări asupra dezvoltării embrionare/fetale la om este necunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu 0,1 N (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric 0,1 N (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Bleomicina nu trebuie amestecată cu soluții care conțin aminoacizi esențiali, riboflavină, acid ascorbic, dexametazonă, aminofilină, benzilpenicilină, carbenicilină, cefalotină, cefazolină, diazepam, furosemid, glutation, peroxid de hidrogen, hidrocortizon succinat de sodiu, metotrexat, mitomicină, nafcilină, penicilina G, substanțe ce conțin grupări de tip sulfhidril, terbutalină sau tioli.

Deoarece bleomicina formează agenți chelatori cu cationii bi- și trivalenți, aceasta nu trebuie amestecată cu soluții care conțin astfel de ioni (în special cupru).

Cu excepția medicamentelor specificate în secțiunea 6.6 ("Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare"), acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Medicamentul reconstituit/diluat trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (la 2°C–8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit și diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 6 ml din sticlă transparentă de tip I, închis cu dop de cauciuc bromobutilic, prevăzut cu capsă detașabilă din Al.

Disponibil în cutii cu 1, 10 și 100 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Numai pentru o singură utilizare, soluția reconstituită este o soluție limpede de culoare galben pal. A se elimina orice cantitate de soluție neutilizată.

Manipularea în siguranță

Prevederile generale privind manipularea în siguranță a medicamentelor citotoxice trebuie să fie respectate. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate pentru a se evita contactul cu pielea, membranele mucoase și ochii. În caz de contaminare, părțile afectate trebuie spălate foarte bine cu apă.

Urina eliminată timp de până la 72 de ore după administrarea bleomicinei trebuie manipulată prin purtarea de îmbrăcăminte de protecție.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni pentru prepararea soluției injectabile/perfuzabile:

Întregul conținut al unui flacon (15 x 10³ UI) trebuie dizolvat în cantitatea corespunzătoare de solvent pentru prepararea soluției. Cantitatea de UI necesară pentru tratament este apoi luată din această soluție.

Injecție intramusculară

Se dizolvă conținutul unui flacon în 1-5 ml soluție salină fiziologică. În cazul disconfortului local excesiv, poate fi adăugat un anestezic local la soluția injectabilă, de exemplu 1,5-2 ml lidocaină HCl 1%.

Injecție intravenoasă

Se dizolvă conținutul unui flacon în 5-10 ml soluție salină fiziologică.

Perfuzie intravenoasă

Se dizolvă conținutul unui flacon în 200-1000 ml soluție salină fiziologică.

Injecție intra-arterială

Se dizolvă conținutul unui flacon de bleomicină în cel puțin 5 ml soluție salină fiziologică.

Perfuzie intra-arterială

Se dizolvă bleomicina în 200-1000 ml soluție salină fiziologică. Heparina poate fi adăugată pentru a preveni tromboza la locul injectării, în special în cazul în care perfuzia se administrează pe o perioadă mai lungă.

Injecție subcutanată

Se dizolvă conținutul unui flacon în maximum 5 ml de soluție salină fiziologică. Absorbția după injectarea subcutanată este întârziată și poate semăna cu o perfuzie i.v. lentă; această formă de administrare este rar utilizată. Trebuie acționat cu prudență pentru a se evita injectarea intradermică.

Instilare intrapleurală

După drenarea cavității pleurale, bleomicina dizolvată în 100 ml de soluție salină fiziologică, este instilată printr-o canulă sau cateter de drenaj. Canula sau cateterul este apoi îndepărtat. Pentru a asigura o distribuție uniformă a bleomicinei în cavitatea seroasă, poziția pacientului trebuie schimbată timp de 20 de minute la un interval de 5 minute.

Injecție intratumorală

Bleomicina se dizolvă într-o soluție salină fiziologică, producând o concentrație de $1-3 \times 10^3$ UI/ml.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa, Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14884/2023/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Septembrie 2016
Reînnoirea autorizației: Februarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023