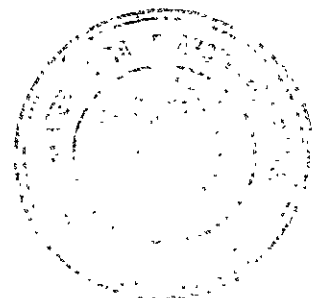


Bleomycin HEXAL®

Powder for sol. for inj. + solv.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА



1. Търговско име на лекарствения продукт:**Bleomycin HEXAL®**

/Блеомицин ХЕКСАЛ®/

2. Количествен и качествен състав:

Един инжекционен флакон със 7,5–10 mg суха субстанция съдържа: bleomycin sulphate (лиофилизиран) 15 000 IU.

Bleomycin HEXAL® е лиофилизирана суха субстанция за инжектиране след разтваряне. Активността е стандартизирана с възможни партидни флуктуации в абсолютното тегло на съставките.

1 инжекционен флакон с 5 ml разтворител съдържа 45 mg натриев хлорид и вода за инжекции.

Защитен газ: азот

3. Лекарствена форма:

Прах за разтвор инжекционен с разтворител.

4. Клинични данни:**4.1. Показания:**

Bleomycin HEXAL® се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, действащи антинеопластично при лечение на:

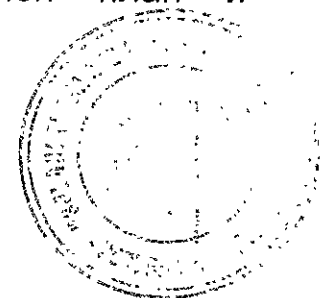
- тестикуларни тумори (семиномни и несеминомни тумори)
- Хочкинов лимфом
- Не-Хочкинов лимфом (със средна и висока степен на малигненост в зряла възраст)

Освен това bleomycin самостоятелно или в комбинация с други антинеопластични лекарствени продукти се прилага за палиативна интраплеврална терапия на малигнени плеврални изливи.

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Преди първо приложение трябва да се проведе интравенозен тест с 1 mg bleomycin и последващо наблюдение от 4 часа.

Дозата трябва да се адаптира индивидуално в зависимост от показанието, използвания полихимиотерапевтичен план и състоянието на пациента.



Тестикуларни тумори

Bleomycin се прилага в еднократни дози от 30 mg веднъж седмично или 15 mg/m² телесна повърхност (BSA) два пъти седмично според протоколите PEB или PVB (PEB комбинирана терапия с cisplatin и etoposide или PVB комбинация с cisplatin и vinblastine).

Хочкинов лимфом

Bleomycin се прилага в еднократни дози от 10 mg/m² BSA според протоколите ABVD и MOPP/ABVD (комбинирана терапия с doxorubicin, vinblastine и dacarbazine).

Не-Хочкинов лимфом (със средна и висока степен на малигненост при възрастни)

Bleomycin се прилага в еднократни дози от 5 mg/m² BSA според протоколите ProMACE-CytaBOM (комбинирана терапия с prednisone, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, cytarabine, vincristine, methotrexate, calcium folinate).

Малигнени плеврални изливи (за палиативна интраплеврална терапия)

Bleomycin се прилага обикновено в еднократни дози до 60 mg.

По-подробна информация може да се получи от експертна литература или респективно от терапевтичните протоколи.

Дозите са означени в международни единици (IU) или mg активен bleomycin sulphate. 1000 IU съответстват на 1 mg bleomycin.

Дозировка при деца

Дефинираните еднократни дневни дози, свързани с телесната повърхност, могат да бъдат прилагани съответно и в детска възраст.

Дозировка при пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст не могат да бъдат дадени препоръки за адаптиране на дозата (за тотална кумулативна доза на bleomycin виж "Нежелани лекарствени реакции").



Дозировка при нарушения в бъбречната функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция, особено с креатининов клирънс < 35 ml/min, е забавена екскрецията на bleomycin. За сега при тази група пациенти не могат да бъдат направени сигурни препоръки за редуциране на дозата.

Дозировка при нарушения в чернодробната функция

Не е била проучена сигурността при пациенти със силно нарушена чернодробна функция.

Начин и продължителност на приложение:

Преди употреба сухата субстанция се разтваря в 5 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид. За допълнително разреждане трябва да се използва изотоничен разтвор на натриев хлорид.

За реконституция и изтегляне се прилага канюла с максимален диаметър 0,8 mm.

Bleomycin може да бъде прилаган интравенозно, интрамускулно и интраплеврално след разтваряне, както и като интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане. Съответните терапевтични протоколи съдържат указания за начина на приложение, както и интервалите, които трябва да бъдат спазвани между отделните терапевтични цикли.

Лекуващият лекар определя продължителността на приложение, като се съобразява с терапевтичния протокол и индивидуалната терапевтична ситуация.

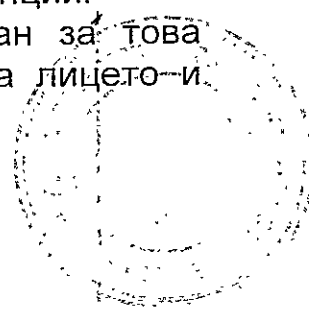
Необходимо е да се избягва тотална кумулативна доза над 450 mg.

Преди първо приложение се прилага интравенозен тест от 1 g bleomycin и последващо наблюдение за 4 часа.

Забележка:

Bleomycin е мутагенна, потенциално канцерогенна субстанция. Необходимо е да се избягва контакт с кожа и лигавици. При приготвяне и приложение на продукта трябва да се спазват всички мерки за сигурност при работа с опасни субстанции.

Продуктът трябва да се приготви от квалифициран за това персонал, снабден с предпазни ръкавици, маска на лицето и предпазно облекло.



4.3. Противопоказания:

Bleomycin HEXAL® не трябва да се прилага при известна свръхчувствителност към активната съставка bleomycin или към някоя от другите съставки на продукта.

При предшестващо увреждане на белия дроб (т. нар. блеомицинова пневмопатия) в резултат на приложението на bleomycin, продуктът не трябва да се прилага.

Пулмонално или медиастинално облъчване, както и обструктивна или рестриктивна пневмопатия в анамнезата изискват особено стриктна преценка на съотношението полза/риск. Чернодробна дисфункция, както и влошен физически статус, са относителни противопоказания.

При нарушена бъбречна функция bleomycin може да се прилага само при специално внимание и при редуцирани дози.

Възможно е bleomycin да притежава мутагенен потенциал. Препоръчва се мъже, третирани с bleomycin, да не създават поколение по време и до 6 месеца след лечение с продукта.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба:

В случай на индуцирана от bleomycin белодробна токсичност се налага прекъсване на приложението на продукта.

След предшестващо облъчване на медиастиnuma или отделни части на белия дроб се увеличава рискът от развитие на белодробна токсичност.

Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани през целия курс на лечение и 6 седмици след прекъсване на терапията поради възможността от развитие на патологични белодробни симптоми.

Особено стриктно мониториране се изисква при пациенти с обструктивни и рестриктивни пневмопатии, чернодробна дисфункция, редуциран физически капацитет, както и пациенти в напреднала възраст.

Възможно е Bleomycin да притежава мутагенни свойства. При мъже, третирани с bleomycin, се препоръчва да не създават поколение по време и 6 месеца след терапията и преди лечението да бъдат посъветвани относно запазване на спермена течност поради възможност от нереверзибилен стерилитет в резултат от терапията с bleomycin.



Жените не трябва да забременяват по време на терапия с bleomycin.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Трябва да се очаква увеличена белодробна токсичност при предшестваща или едновременна лъчетерапия на белия дроб, обструктивни и рестриктивни пневмопатии и при комбинация с други пулмотоксични цитостатици (напр. mitomycin C).

Едновременното приложение на нефротоксични агенти (заедно и с други цитостатици като cisplatin) може да доведе до засилени нежелани лекарствени реакции при приложението на bleomycin в резултат на забавена екскреция.

Съобщени са случаи на редуцирана перорална бионаличност на digoxin и редуцирани нива на phenytoin в кръвта в комбинация с bleomycin.

Повишен е рискът от тежки генерализирани инфекции при цитостатичната терапия след ваксинация с живи ваксини. Поради това ваксинирането не трябва да съвпада с терапията с bleomycin.

Цитостатиците могат да редуцират образуването на антитела след грипна ваксина.

4.6. Бременност и кърмене:

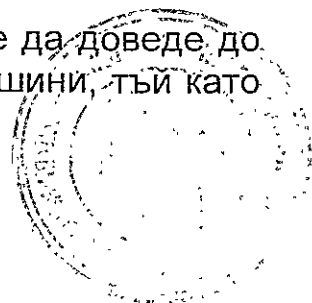
Възможно е Bleomycin да притежава мутагенни свойства и да наруши ембрионалното развитие.

Bleomycin не трябва да се прилага по време на бременност. При витална индикация за лечение на бременна жена е необходимо да се потърси лекарски съвет по отношение на риска от вредни ефекти върху детето, свързани с лечението. При наличие на бременност по време на лечението са възможни генетични промени.

Не се разрешава кърмене по време на терапия с bleomycin.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Дори и при правилно приложение, bleomycin може да доведе до нарушена способност за шофиране и работа с машини, тъй като предизвиква гадене и повръщане.



4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Кръв и хемопоетична система

Vleomycin има ниска миелотоксичност. Рядко може да възникне незначителна транзиторна тромбоцитопения, която изчезва бързо след прекъсване на терапията и е предизвикана от повишената тромбоцитна консумация и не е свързана с нарушение на тромбоцитотообразуването.

Температура, треска

Често се наблюдават хиперпирексия (до 41°C) и втрисане и възникват най-често 4–6 часа след приложение. Съобщени са отделни случаи на хиперпирексия с късно начало, остро протичане и летален изход при пациенти с лимфом.

Съдова система

Рядко са били наблюдавани тежка съдова недостатъчност (напр. инфаркт на миокарда, коронарно сърдечно заболяване, цереброваскуларна инсуфициенция, хемолитично-уремичен синдром, церебрален артерит, феномен на Рейно).

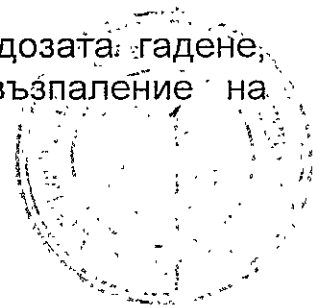
Кожа и лигавици

Най-честите нежелани лекарствени реакции при приложение на Vleomycin се отнасят до кожата и лигавиците и са били наблюдавани при около 50 % от всички пациенти. Рядко те са дозо-ограничаващи. Това са еритем и екзантем предимно в областта на ръцете и стъпалата, стрии, везикули, хиперпигментация (главно в предварително облъчени области), едем, промени по ноктите, алопеция, пруритус, стоматит, свръхчувствителност на кожата, както и в редки случаи дерматосклероза и некроза.

Честотата на нежелани лекарствени реакции от страна на кожата и лигавиците обикновено е свързана с кумулативната доза. Те се появяват най-често през втората до третата терапевтична седмица и обикновено са обратими.

Гастроинтестинален тракт

Често са били наблюдавани в зависимост от дозата гадене, повръщане, липса на апетит, анорексия и възпаление на мукозата.



Мускули и скелет

Често се появяват артралгии и миалгии.

Белодробна токсичност

Най-важната нежелана лекарствена реакция на bleomycin е рядката поява на субакутна или хронична интерстициална плазмоцелуларна пневмония с потенциален риск от преминаване към интерстициална фиброза, която в отделни случаи може да доведе до смърт.

Съществува повишен риск при пациенти над 70 години с предварително съществуваща белодробна токсичност и предшестващо облъчване на белия дроб.

Приложението на кислород, напр. при анестезия или при комбинация с други цитостатици се обсъжда като допълнителен рисков фактор.

При кумулативни дози над 450 mg се очаква белодробна токсичност при над 10 % от пациентите. Наблюдавани са отделни случаи на токсичен интерстициален пневмонит дори и при млади пациенти, получаващи обща доза под 100 mg.

В случай на белодробна токсичност, причинена от bleomycin, е необходимо да се прекъсне приложението му.

Пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно по време на цялото лечение и до около 6 седмици след прекъсване на терапията, за да се открият рано белодробни симптоми. Това включва физикални прегледи, рентгенографии на бял дроб и при необходимост компютърна томография.

Реакции на свръхчувствителност

Рядко са наблюдавани тежки идиосинкратични реакции (приблизително 1%), особено при пациенти с лимфом. Тези тежки реакции на свръхчувствителност се появяват частично със закъснение (анафилаксия) и могат да бъдат придружени от силни пристъпи на повишена температура с летален изход. Поради това се изисква специално внимание при пациенти с лимфом. Преди първо приложение на bleomycin трябва да се проведе интравенозен тест с 1 mg и последващо наблюдение за 4 часа.

4.9. Предозиране:

Не е известен специфичен антидот на bleomycin.

В случай на предозиране се очакват потенцирани кожни и белодробни нежелани лекарствени реакции. Терапията трябва незабавно да бъде прекъсната.

Не се осигуряват специфични мерки. Белодробната функция и хематологичните параметри трябва да бъдат внимателно мониторирани.

Лечението на предозиране включва общи мерки, за да се избегне възможност от токсична фаза. Bleomycin не се диализира.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

Bleomycin е жълтеникаво-бял прах, който се разтваря добре във вода. Представлява смес от глюкопептиди, получени от актиномицетите *Streptomyces verticillus*. Дериватите bleomycin A₂ и bleomycin B₂ участват в общото съдържание на bleomycin с 55-70% или 25-32%.

Bleomycin инхибира репликацията на мамалийните клетки, но също и на клетките на вируси и бактерии. Той проявява своя цитотоксичен ефект чрез специфично свързване с ДНК, което води до отделни прекъсвания на веригата, а при по-високи концентрации и до двойни прекъсвания. При това свързване bleomycin участва като ендонуклеаза. Инхибицията на ДНК синтезата е значително по-висока, отколкото на РНК синтезата. Най-висока чувствителност имат клетки в G₂ и M фаза от клетъчното делене.

Bleomycin може да бъде инактивиран чрез хидролази, но също и чрез нискомолекулярни протеинови фракции. Предполага се, че селективната органотоксичност на bleomycin има връзка със съдържанието на блеомицин хидролаза в съответните тъкани.

5.2. Фармакокинетични свойства:

Проучвания при експериментални животни са показали, че непроменен bleomycin кумулира в кожата, бял дроб, бъбреци, перитонеум и лимфна тъкан. За разлика от тях, в костния мозък се откриват само ниски концентрации.

Пиковата плазмена концентрация от 1–10 µg/ml се достига след инжектиране на интравенозен болус на 15 mg/m² (BSA).

Максималната плазмена концентрация след интрамускулно приложение е приблизително една десета от тази след

интравенозно приложение. При интраплеврално приложение около 45% от дозата се абсорбира в кръвообръщението.

Бързо плазмено елиминиране може да се наблюдава след интравенозен болус и бъбречната екскреция е от особено значение. При хора 60–70% от приложения bleomycin се екскретират в урината в непроменен вид.

Плазменото елиминиране е бифазно с начален плазмен полуживот ($t_{1/2\alpha}$) от 24 минути и терминален плазмен полуживот ($t_{1/2\beta}$) от 2–4 часа.

Средният плазмен полуживот след интрамускулно приложение е приблизително 2,5 часа.

При пациенти с нарушена бъбречна функция плазменият полуживот е значително пролонгиран, особено ако креатининовият клирънс е редуциран до стойности под 35 ml/min.

Предполага се, че селективната органотоксичност на bleomycin има връзка със съдържанието на bleomycin хидролаза в съответните тъкани.

5.3. Предклинични данни за безопасност:

Мутагенен и туморогенен потенциал

В резултат на фармакологичните му свойства bleomycin притежава мутагенни и канцерогенни ефекти, открити в съответните експериментални системи.

Репродуктивна токсичност

Поради фармакологичните му свойства bleomycin показва тератогенен ефект, открит в съответните експериментални системи.

6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества:

Bleomycin sulphate powder for sol. for inj. contains:

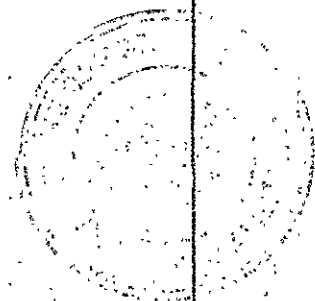
Sulphuric acid – 0-0,098 mg

or

Sodium hydroxide – 0-0,078 mg

Water for injections – 1989,902 – 1992,5 mg

Nitrogen



1 vial of solvent (5 ml 0,9% sodium chloride solution) contains:

Sodium chloride – 45,0 mg

Water for injections – 4955,0 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости:

Принципно bleomycin разтвор трябва да се прилага отделно от други инфузии.

Bleomycin е несъвместим с аскорбинова киселина, есенциални аминокиселини, benzylpenicillin, carbenicillin, cefazolin, furosemide, hydrocortisone, methotrexate, mitomycin, nafcillin, riboflavin, terbutaline, theophylline (aminophylline) и поради това трябва да се инфузира отделно от тези продукти.

Тъй като bleomycin образува хелатни комплекси с бивалентни и тривалентни катиони, той не трябва да бъде смесван с такива разтвори (особено медни йони).

Субстанции, съдържащи SH група (напр. glutathione), инактивират bleomycin.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност е 2 години от датата на производство.

Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение:

Да се съхранява при температури от 2-8°C!

Лиофилизатът винаги трябва да бъде приготвян само преди употреба!

Пригответият лиофилизат е предназначен за незабавна употреба!

6.5. Данни за опаковка

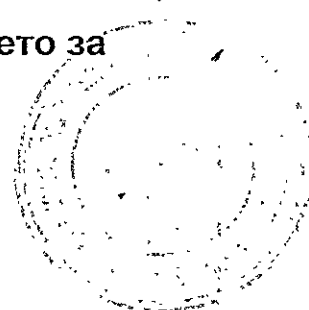
Оригинална опаковка, съдържаща 1 инжекционен флакон със суха субстанция и 1 инжекционен флакон с 5 ml разтворител.

6.6. Препоръки за употреба:

Няма специални препоръки за употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Hexal AG



Industriestrasse 25
D-Holzkirchen, Germany
Tel.: +49-08024-908-0
Fax: +49-08024-908-290
E-mail: medwiss@hexal-onkologie.de

8. Регистрационен номер в регистъра:

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на
лекарствения продукт:**

10. Дата на актуализация на текста:
Март 2000

