

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Блеомицин Тева 15 000 IU прах за инжекционен разтвор  
Bleomycine Teva 15 000 IU powder for solution for injection

1 А  
ОДОБРЕНИЕ  
ДАТА 11-5332/03.07.09

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон 10 ml съдържа 15 000 IU блеомицин (като блеомицинов сулфат).  
1 U (USP) е еквивалентна на 1 000 IU (Ph. Eur.)  
1 mg сухо вещество е еквивалентно на 1 500 – 2 000 IU.  
1 ml от разтвора съдържа 1 500 – 2 000 IU.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

Таблетка от бял или жълтеникав прах в запечатан флакон.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Приложението на блеомицин почти винаги се използва в комбинация с други цитостатици и/или лъчетерапия.

Блеомицин е показан за лечение на:

- Сквамозноклетъчен карцином на главата и шията, външните гениталии и шийката на матката
- Ходжкинов лимфом
- Не-Ходжкинови лимфومي от междинна или висока степен на малигненост при възрастни
- Карцином на тестисите (семином или от не-семиномен тип)
- Интраплеврално приложение за терапия на плеврален излив вследствие на злокачествено заболяване.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

**Предупреждение:** дозата за всички терапевтични показания е дадена в IU, а не в mg. Някои болнични протоколи може да използват "mg" вместо международни единици (IU). Стойността в mg отговаря на активността, а не на mg сухо вещество, тъй като това са различни стойности. Нашата препоръка е да се игнорира дозировката в mg и да се използват препоръките дадени в международни единици (IU), както е описано в тази КХП за различните терапевтични показания.

Моля, имайте предвид, че 1 mg сухо вещество е еквивалентно на около 1 500 – 2 000 IU (вж. също точка 2). **Не се препоръчва да се използва** това превръщане, тъй като би могло да доведе до предозиране, поради различия между активността в mg и количество сухо вещество, определено в mg. Затова този продукт трябва да се предписва само в международни единици (IU).



Блеомицин трябва да се прилага само под стриктен контрол от лекар, специалист в употребата на цитостатични лекарствени продукти, предимно в болнични заведения с опит в такива терапии.

Блеомицин може да се прилага интравенозно, интрамускулно, интраплеврално, интраперитонеално или интраартериално. Понякога може да се прилага директно в тумора.

Дозата и интервалите между инжекциите зависят от показанието, начина на приложение, възрастта и състоянието на пациента. Препоръчително е дозата да се адаптира съобразно телесната повърхност на пациента.

#### **Сквамозно клетъчен карцином**

- Интрамускулна или интравенозна инжекция от  $10-15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$ , веднъж или три пъти седмично. Лечението може да бъде продължено следващите седмици или което е по-често, на интервали от 3-4 седмици, до обща кумулативна доза от  $400 \times 10^3 \text{ IU}$ .
- Интравенозна инфузия в доза  $10-15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$  дневно в продължение на 6-24 часа, в 4 до 7 последователни дни на всеки 3 до 4 седмици. Най-показателния начин за определяне на индивидуалната поносимост по отношение на максималната доза е появата на стоматит.

#### **Карцином на тестисите**

- Интрамускулна или интравенозна инжекция от  $10-15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$ , веднъж или три пъти седмично. Лечението може да бъде продължено следващите седмици или което е по-често, на интервали от 3-4 седмици, до обща кумулативна доза от  $400 \times 10^3 \text{ IU}$ .
- Интравенозна инфузия в доза  $10-15 \times 10^3 \text{ IU/m}^2$  дневно в продължение на 6-24 часа, в 5 до 6 последователни дни на всеки 3 до 4 седмици. Най-показателния начин за определяне на индивидуалната поносимост по отношение на максималната доза е появата на стоматит.

#### **Малигнени лимфоми (Ходжкинов и не-Ходжкинови)**

- Когато се използва самостоятелно, препоръчителната доза е  $5-15 \times 10^3 \text{ IU}$  веднъж до два пъти седмично до обща доза от  $225 \times 10^3 \text{ IU}$ .

Поради повишения риск от анафилактична реакция при пациенти с лимфом, трябва да се започне с по-ниска начална доза (например  $2 \times 10^3 \text{ IU}$ ).

Ако в рамките на 4 часа наблюдение не се развие остра реакция, може да се следва нормалната дозова схема.

#### **Интраплеврално приложение за терапия на плеврален излив вследствие на злокачествено заболяване**

Монотерапия с блеомицин единична доза до  $60 \times 10^3 \text{ IU}$  интраплеврално. Повече подробности за това могат да бъдат открити в актуалната литература.

След дренаж на плевралната кухина, блеомицин  $60 \times 10^3 \text{ IU}$  разтворен в 100 ml физиологичен разтвор се инфузира през дренажната игла или канюла. След приложението дренажната игла или канюлата се отстраняват. Ако е необходимо, приложението може да бъде повторено.

За общата доза (спрямо телесна повърхност, бъбречна и белодробна функция) трябва да се има предвид, че ще се абсорбират приблизително 45% от приложения блеомицин.

#### **Комбинирана терапия**

Информация за използваните терапевтични режими за различните показания може да бъде открита в актуалната литература.

Когато блеомицин се използва в комбинирана терапия може да се наложи адаптиране на дозата.

Когато блеомицин се използва в комбинация с лъчетерапия, рискът от увреждане на лигавиците е повишен. Поради това може би ще е необходимо намаляване на дозата на блеомицин.



Блеомицин често се използва като компонент на полихимиотерапевтични режими (например при сквамозно клетъчен карцином, карцином на тестисите и лимфоми).

При избора и определяне дозата на продукти със сходна токсичност, когато се използват в комбинирани режими трябва да се има предвид лигавичната токсичност на блеомицин.

### **Пациенти в старческа възраст**

Общата доза на блеомицин при пациенти в старческа възраст трябва да бъде редуцирана както следва:

Възраст (в години)	Обща доза (IU)	Седмична доза (IU)
≥ 80	100 x 10 <sup>3</sup> IU	15 x 10 <sup>3</sup> IU
70-79	150-200 x 10 <sup>3</sup> IU	30 x 10 <sup>3</sup> IU
60-69	200-300 x 10 <sup>3</sup> IU	30-60 x 10 <sup>3</sup> IU
< 60	400 x 10 <sup>3</sup> IU	30-60 x 10 <sup>3</sup> IU

### **Деца**

До натрупване на повече информация, приложението на блеомицин при деца трябва да се ограничава само до извънредни случаи и в специализирани медицински центрове. Дозата трябва да се основава на препоръчителната доза за възрастни и да се адаптира съобразно телесната повърхност и телесното тегло.

### **Намалена бъбречна функция**

При нарушена бъбречна функция и особено при креатининов клирънс ≤35 ml/min елиминирането на блеомицин е забавено. Въпреки, че няма указания за специфично определяне на дозата, при такива пациенти може да бъде предложено следното:

Пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (гломерулна филтрация 10 до 50 ml/min) трябва да получават 75% от обичайната доза давана през нормален дозов интервал, а пациентите с тежка бъбречна недостатъчност (ГФ под 10 ml/min) трябва да получават 50% от обичайната доза през нормален интервал от време.

При пациенти с ГФ над 50 ml/min не се налага адаптиране на дозата.

### **Начин на приложение**

Интрамускулна и подкожна инжекция: разтворете необходимата доза в не повече от 5 ml подходящ разтворител, като 0,9% физиологичен разтвор на натриев хлорид. При поява на болка на мястото на приложението към инжекционния разтвор, може да се добави локален анестетик (1% разтвор на лидокаин).

Интравенозно приложение: разтворете необходимата доза в 5 – 1000 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид и инжектирайте бавно или го добавете към капкова инфузия.

Интраартериално приложение: използва се бавна инфузия с физиологичен разтвор.

Интраплеврална инжекция: разтворете 60 x 10<sup>3</sup> IU в 100 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид.

Локална/вътретуморна инжекция: блеомицин се разтваря в 0,9% натриев хлорид до концентрации на разтвора от 1-3 x 10<sup>3</sup> IU/ml.

### **4.3 Противопоказания**

Блеомицин е противопоказан при пациенти:

- Които са свръхчувствителни към блеомицин
- С остра белодробна инфекция или със силно намалена белодробна функция



- С токсични прояви свързани с приложението на блеомицин или намалена белодробна функция, която може да е индикатор за свързана с блеомицин белодробна токсичност
- С атаксия - телеангиектазия
- Които кърмят.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти на лечение с блеомицин трябва да се извършва редовно изследване на белодробната функция, включително рентгеново изследване на гръдния кош. То трябва да бъде извършено до 8 седмици след края на лечението.

При съпътстваща лъчетерапия на гръдния кош, рентгеновото изследване на гръдния кош трябва да се провежда на по-кратки интервали. Изследването на белодробната функция и в частност измерване на дифузията на въглероден оксид и виталния капацитет често прави възможно ранното откриване на проявите на белодробна токсичност.

Ако се появят необяснима кашлица, диспнея, крепитации в белодробната основа или дифузно мрежесто засенчване на рентгеновото изследване на гръдния кош, приложението на блеомицин трябва да бъде незабавно преустановено, докато като възможна причина не бъде изключена токсичност вследствие на блеомицин. Необходимо е приложението на антибиотици, а приложението на кортикостероидите (например 100 mg хидрокортизон интрамускулно под формата на натриев сукцинат дневно, за 5 дни, последвано от 10 mg преднизолон 2 пъти дневно) е препоръчително.

Ако вследствие приложението на блеомицин се появи белодробно увреждане, блеомицин не трябва да се прилага повече (вж. точка 4.3).

Въпреки, че белодробната токсичност нараства при кумулативна доза от 400 000 IU, тя може да се прояви и при значително по-ниска доза, особено при пациенти в старческа възраст, пациенти с намалена чернодробна или бъбречна функция, предшестващо белодробно заболяване, предшестваща лъчетерапия в областта на белите дробове и при пациенти на кислородотерапия. В тези случаи е налице рисков фактор за развитие на белодробна токсичност.

При пациенти лекувани с блеомицин не трябва да се провеждат белодробни функционални тестове със 100% кислород. Препоръчва се изследване на белодробната функция с 21% кислород.

Вследствие на ефектите на блеомицин върху белодробната тъкан, пациентите, които са получавали лекарството са с повишен риск от развитие на белодробна токсичност, ако по време на хирургична интервенция се прилага кислород. Известно е, че продължителното излагане на много високи концентрации на кислород предизвиква увреждания на белите дробове, но след прилагане на блеомицин белодробното увреждане настъпва при по-ниски от считаните за безопасни концентрации на кислород. Затова оптималното водене на анестезията по време на операция изисква прилагането на най-ниската вдишвана кислородна фракция (FIO<sub>2</sub>) съвместима с адекватната оксигенация (вж. точки 4.5 и 4.8).

Блеомицин трябва да се прилага изключително предпазливо на пациенти с белодробен карцином, тъй като при тях е установена по-висока честота на белодробната токсичност.

При пациенти в старческа възраст чувствителността към блеомицин е повишена.

Тъй като 2/3 от приложената доза се екскретира непроменена с урината, скоростта на елиминиране до голяма степен зависи от бъбречната функция.

Когато на пациенти с нарушена бъбречна функция се прилагат обичайните дози, плазмените нива са силно повишени.

Този продукт не трябва да се прилага на бременни или кърмещи жени. Проучванията при животни са показали, че блеомицин подобно на останалите цитостатици може да притежава тератогенни и мутагенни свойства. Поради тази причина мъжете и жените трябва да използват



адекватни мерки за предпазване от бременност в продължение на три месеца след спиране на лечението (вж. точка 4.6).

Белодробните токсични прояви вследствие на блеомицин са дозо-зависими и рязко се увеличават при тотална доза над  $400 \times 10^3$  IU. Тотална доза по-висока от  $400 \times 10^3$  IU трябва да се прилага много предпазливо.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

*Дигоксин:* когато се комбинира с блеомицин намалява пероралната бионаличност на дигоксина и вероятно с това се свързват и съобщенията за по-слаб ефект на дигоксина.

*Фенитоин и фосфенитоин:* има съобщения за понижени нива на фенитоин когато е бил комбиниран с блеомицин. Рискът от влошаване на конвулсивните състояния е резултат от понижената абсорбция на фенитоин в храносмилателния тракт от цитостатиците, а същевременно е възможна по-изразена токсичност или загуба на ефект на цитостатиците, поради повишен чернодробен метаболизъм вследствие ефекта на фенитоина. Комбинираната употреба не се препоръчва.

*Винка-алкалоиди:* при пациенти с карцином на тестисите, които се лекуват с комбинация от блеомицин и винка-алкалоиди е описан синдром, който наподобява феномена на Raynaud: исхемия на периферните части на тялото, която води до развитие на некроза (на пръстите на ръцете, краката, носа).

*Живи ваксини:* имунизацията с живи ваксини, каквато е например ваксината срещу жълта треска води до тежки и фатални инфекции, ако се използва в комбинация с имunosупресивна химиотерапия. Този риск се повишава при пациенти, които са с имunosупресия вследствие на основното заболяване. Да се използват инактивирани ваксини, ако са налични (полиомиелит). Тази комбинация не трябва да се използва.

*Нефро-токсични вещества, като например цисплатин:* бъбречните увреждания индуцирани от цисплатин могат да доведат до намален клирънс на блеомицин. При пациенти, които са получавали блеомицин и цисплатин е било докладвано за увеличена белодробна токсичност, която в някои случаи е била фатална.

*Кислород:* прилагането на кислород по време на анестезия би могло да доведе до развитие на белодробна фиброза. Пациентите, които са били лекувани с блеомицин са с повишен риск за белодробна токсичност, ако по време на операция се прилага чист кислород. Препоръчително е по време на операция и постоперативно да се намали кислородната концентрация (вж. точки 4.4 и 4.8).

*Радиотерапия:* съпътстващата радиотерапия може да повиши риска от токсични прояви от страна на белите дробове или кожата.

Предшестваща или съпътстваща радиотерапия на гръдния кош е важен фактор, който може да повиши честотата и тежестта на белодробната токсичност.

При едновременното приложение на други лекарствени продукти, за които е известно, че са токсични за белите дробове като кармустин, митомицин С, циклофосфамид и метотрексат е бил описан повишен риск от белодробна токсичност.

*Циклоспорин, Такролимус:* съществува риск от тежка имunosупресия с лимфопролиферация

#### 4.6 Бременност и кърмене

*Бременност*



Няма достатъчно данни за употребата на блеомицин при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на резултатите от проучванията при животни и фармакологичните ефекти на продукта съществува потенциален риск от поява на ембрионална и фетална патология.

Затова блеомицин не трябва да се прилага по време на бременност освен, ако не е категорично необходимо. Ако по време на терапията настъпи бременност, пациентката трябва да бъде информирана за рисковете за нероденото дете и стриктно мониторирана. Трябва да се обмисли възможността за генетична консултация. Това трябва да се има предвид и при пациенти, желаещи да имат деца след приключване на терапията.

#### *Жени с детероден потенциал/контрацепция*

Мъжете и жените трябва да използват ефективни контрацептивни средства до три месеца след спиране на терапията. Преди започване на лечението може да се посъветват да потърсят възможност за криоконсервация на семенна течност, поради вероятността от развитие на необратим инфертилитет вследствие терапията с блеомицин.

#### *Кърмене*

Не е известно дали блеомицин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Поради възможните опасни ефекти върху новороденото, кърменето по време на лечение с блеомицин е противопоказано.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Някои нежелани реакции като гадене, повръщане и изтощение могат индиректно да повлияят способността за шофиране и/или работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Подобно на повечето цитостатици блеомицин може да предизвиква както остри, така и късни нежелани реакции. Острите симптоми са: анорексия, изтощение, гадене и повишена температура.

#### *Сърдечни нарушения*

*Редки*

Инфаркт на миокарда, исхемична болест на сърцето.

#### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

*Нечести*

Блеомицин може да предизвика лекостепенно потискане на костния мозък. Може да се появи леко изразена тромбоцитопения, която бързо изчезва след приключване на лечението. Тя е резултат от повишената консумация на тромбоцити и не може да се обясни с ~~намалено~~ образуване.

#### *Нарушения на нервната система*

Докладвани са парестезия и хиперестезия.



### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

#### **Много чести**

Най-тежката нежелана реакция е интерстициалната пневмония, която възниква в хода на или в единични случаи след края на терапията с блеомицин. Интерстициална пневмония се наблюдава приблизително при 10% от пациентите, които получават блеомицин. Пневмония причинена от блеомицин може да доведе до белодробна фиброза в единични случаи, а в приблизително 1% от случаите да е причина за смърт при пациенти на лечение с блеомицин.

Рискът от белодробна токсичност нараства с кумулиране на дозите. Белодробната токсичност може да се появи при много ниски кумулативни дози при пациенти в старческа възраст, пациенти с радиотерапия в областта на гръдния кош или такива, получавали кислород.

Предполага се, че пациентите, които са били лекувани пре-оперативно с блеомицин са били с по-висок риск от развитие на белодробна токсичност. Препоръчва се по време на и след операцията да се използва по-ниска концентрация на кислород в подаваната за инхалиране смес, когато е бил използван кислород в концентрация по-висока от 21% (вж. точки 4.4 и 4.5).

В белите дробове се появяват съдови промени, които могат частично да повлияят еластичността на съдовата стена. Ако се появят необяснима кашлица, диспнея, крепитации в белодробната основа или дифузна ретикуларна структура на белия дроб при рентгеново изследване, всеки един от тези симптоми е причина за прекратяване приложението на блеомицин, докато не се изключи вероятността от белодробна токсичност като причина за това. За токсичните прояви от страна на белия дроб свързани с блеомицин няма специфична терапия. В някои случаи благоприятен ефект е бил описан след лечение с кортикостероиди.

### **Стомашно-чревни нарушения**

#### **Много чести**

Болшинството от пациентите (до 50% от пациентите), които са получили пълен курс на лечение с блеомицин са развили увреждане на лигавиците или кожата (вижте подраздел *Нарушения на кожата и подкожната тъкан* от точка 4.8). Комбинирането на блеомицин с радиотерапия или други лекарствени продукти, които са токсични спрямо лигавиците, може да потенцира появата на улцерации по лигавиците.

Стомашно-чревни нежелани реакции като гадене, повръщане, загуба на апетит, намаляване на телесно тегло и възпаление на лигавиците (мукозит, стоматит) могат да се появят главно при високи дози. Могат да се използват антиеметични продукти. Стоматитът рядко е тежък и обикновено изчезва при прекратяване на лечението.

### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

#### **Много чести**

Голямата част от пациентите (до 50%) получили пълния курс на лечение с блеомицин са развили увреждания на кожата или лигавиците (вижте подраздел *Стомашно-чревни нарушения* в точка 4.8). Тези нежелани реакции обикновено се появяват през втората или третата седмица от лечението и обикновено, но не винаги са обратими.

Появата на пигментация под формата на камшични удари е проява на локализирана кожна хиперпигментация, която се появява при 8 до 38% от пациентите получавали блеомицин. Лезиите са дозо-зависими и се проявяват като ивичести пигментации и пруритус. Задебеляване на кожата, хиперкератоза, зачервяване, чувствителност и оток на върховете на пръстите, еритем и екзантем главно на ръцете и стъпалата, стрии, везикули, промяна в ноктите, оток на подлежащите на натиск места като лакти и косопад като цяло рядко са тежки и обикновено изчезват след края на терапията.

При някои пациенти получавали блеомицин е била докладвана склеродерма.

### **Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан**

Болка в мускулите и крайниците.



### **Съдови нарушения**

При пациенти с болестта на Ходжкин, които са били лекувани с високи начални дози са били описани епизоди на хипотония. След интравенозно приложение могат да се появят артериална хипотония, локален тромбофлебит и венозна оклузия.

Съобщавано е и за синдром, който наподобява феномена на Raynaud, исхемия която би могла да доведе до некроза на периферните области.

#### *Редки*

Увреждане на кръвоносните съдове (напр. сърдечен инфаркт, исхемична болест на сърцето, нарушения на мозъчния кръвоток, възпаление на мозъчните кръвоносни съдове, т.нар. хемолитично-уремичен синдром).

### **Нарушения на имунната система**

#### *Чести*

При приблизително 1% от пациентите, главно такива с лимфом са били наблюдавани тежки реакции на свръхчувствителност/идиосинкразия подобни на клиничната анафилаксия. Анафилактичните реакции може да са от незабавен тип или отложени във времето няколко часа и обикновено се появяват след първата или втората доза. Включват хипотония, психично объркване, повишена температура, студени тръпки, хрипове и могат да са фатални. Лечението е симптоматично и включва обемно заместване, пресорни лекарства, антихистамини и кортикостероиди.

### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

По време на химиотерапията и непосредствено след нея могат да се наблюдават анеуплоидни сперматозоиди.

### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

#### *Чести*

2 до 6 часа след първата инжекция може да се появи висока температура (вижте подраздел **Нарушения на имунната система** в точка 4.8). В случай, че повишената температура персистира, може да е необходимо приложението на температуропонижаващи продукти. Честотата на появяване на повишената температура намалява при следващото приложение.

След интравенозно или вътрекухинно приложение може да се появи болка на мястото на инжектиране или в областта на тумора.

Ако блеомицин се използва като част от полихимиотерапевтична дозова схема, токсичността на блеомицин трябва да се има предвид при избора на дозата и вида на останалите цитостатици с подобна токсичност.

Ако се прилагат други цитостатици може да се наложат модификации и промяна на дозата.

След интравенозно приложение на дози по-високи от препоръчаните са били докладвани остри реакции с хиперпирексия и сърдечно-съдов колапс.

#### *Редки*

След вътрекухинно приложение на блеомицин е имало редки случаи на хипотония, хиперпирексия и свързани с лекарството случаи на смърт.

## **4.9 Предозиране**

Няма специфичен антидот. Острите реакции след предозиране включват хипотония, повишена температура, ускоряване на пулса и общи симптоми на шок. Лечението е симптоматично с внимателно следене на белодробната функция и хематологичните показатели.





Пациент с респираторни усложнения трябва да бъде лекуван с кортикостероиди и широко-спектърни антибиотици. Обикновено белодробните реакции на предозиране (фиброза) са необратими освен, ако не са диагностицирани на много ранен стадий. Блеомицин не може да се диализира.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други цитостатични антибиотици. АТС код: L01DC 01.

Блеомицин принадлежи към групата на цитостатичните антибиотици: представлява смес от структурно свързани, алкални, водно разтворими гликопептидни антибиотици с цитостатичен ефект. Ефектът на блеомицин почива на интеркалирането му в единичната и двойната верига на ДНК, което води до едноверижни и двойноверижни разкъсвания, като по този начин се инхибира клетъчното делене, растежа и синтеза на ДНК.

В по-ниска степен блеомицин повлиява РНК и синтеза на протеин. Най-важният фактор за тъканната селективност на блеомицин е разликата в междуклетъчната инертност. Клетките в G2 и M фазата на клетъчния цикъл са най-чувствителни. Все пак, през последното десетилетие бяха натрупани все повече доказателства, които касаят РНК като друг възможен молекулен таргет. Сквамозните клетки, с тяхната незначителна степен на хидролиза на блеомицин са много чувствителни на блеомицин. При чувствителни тъкани каквито нормално са неопластичните тъкани, често ще се наблюдават хромозомни аномалии като фрагментация, руптури на хроматиди и транслокации.

По-високо диференцираните тумори обикновено реагират по-добре от анапластичните.

Ензимното разграждане на блеомицин се осъществява предимно в плазмата, черния дроб и други органи и в по-ниска степен в кожата и белите дробове.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### **Абсорбция**

Блеомицин се прилага парентерално. След интраплеврално или интраперитонеално приложение блеомицин се абсорбира системно. След интраплеврално приложение приблизително 45% от него се абсорбира в циркулацията.

Интрамускулна инжекция на  $15 \times 10^3$  IU при хора води до максимална плазмена концентрация от 1 IU/ml 30 минути след приложението. Интравенозното приложение на  $15 \times 10^3$  IU при хора води до максимална плазмена концентрация от 1–10 IU/ml. Непрекъснатата венозна инфузия на  $30 \times 10^3$  IU блеомицин дневно в продължение на 4 до 5 дни осигурява средна плазмена концентрация в стационарно състояние (*steady state*) от 1 до 3 IU/ml.

#### **Разпределение**

След парентерално приложение блеомицин се разпределя главно между кожата, белите дробове, бъбреците, перитонеума и лимфните възли. В костния мозък се намират много ниски концентрации. При наличие на интактни мозъчни обвивки (менинги) блеомицин не преминава хемато-енцефалната бариера. Обемът на разпределение е приблизително  $17,5 \text{ l/m}^2$ . Блеомицин преминава плацентарната бариера.

В плазмата блеомицин се свързва в много малка степен с плазмените протеини.

#### **Биотрансформация**

Биотрансформацията не е напълно изяснена.



Инактивирането на блеомицин се осъществява посредством ензимна деградация по пътя на хидролиза на блеомицин главно в плазмата, черния дроб и други органи, а в по-малка степен в кожата и белите дробове.

### **Екскреция**

След интравенозно приложение на болусна инжекция клирънсът е бърз и се наблюдава елиминация в две фази. Кратка начална фаза ( $t_{1/2\alpha}$ ; 24 min) се последва от по-дълга терминална фаза ( $t_{1/2\beta}$ ; 2-4 часа). След интравенозна болус инжекция на  $15 \times 10^3$  IU/ m<sup>2</sup>, пиковата плазмена концентрация е 1 до 10 µg/ml. След продължаваща венозна инфузия елиминационният полуживот може да се удължи до приблизително 9 часа.

Около 2/3 от приложеното количество блеомицин се екскретира непроменено в урината. Скоростта на екскреция се влияе в голяма степен от бъбречната функция.

Плазмените концентрации са силно повишени когато обичайните дози са приложени на пациенти с нарушения на бъбречната функция.

Блеомицин не се диализира добре.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Въз основа на неговите фармакологични свойства блеомицин притежава мутагенна, карциногенна и тератогенна активност, които биха могли да бъдат демонстрирани в съответните експериментални системи.

Мутагенните ефекти при хора се очаква да се проявят при клинично значими дозови нива.

По отношение на неговата репродуктивна токсичност са били наблюдавани много и разнообразни ефекти при мишки и плъхове. При зайци не е била установена тератогенност. При мишки женските репродуктивни клетки са били по-податливи на цитотоксичните и мутагенни ефекти на блеомицин, отколкото мъжките клетки.

В клетки от костния мозък на хора са били наблюдавани хромозомни аномалии. Значението на това за ембрионалното / феталното развитие при хора не е известно.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Неприложимо.

### **6.2 Несъвместимости**

Разтворите на блеомицин не трябва да се смесват с разтвори, които съдържат есенциални аминокиселини, рибофлавин, аскорбинова киселина, дексаметазон, теофилин (аминофилин), фуросемид, кариндацилин, цефалотин натрий, тербуталин, хидрокортизон, карбеницилин, нафцилин, бензилпеницилин, цефазолин, метотрексат и митомицин, поради тяхната химична, фармацевтична или физична несъвместимост.

Веществата от сулфхидрилов тип (напр. глутатион) елиминират ефектите на блеомицин.

Тъй като блеомицин образува хелатни съединения с би- и тривалентни катйони, той не трябва да се смесва с разтвори, които съдържат такива йони (и особено мед).

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези споменати в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.



Продуктът разреден в 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид е показал следната стабилност:

**След разтваряне във флакон** в концентрации от 15 000-1 500 IU/ml (EP) = 15-1,5 U/ml (USP) химическата и физическа стабилност са били доказани за 24 часа на стайна температура (15-25°C) или за 10 дни в хладилник (2-8°C).

**След разреждане в сак за инфузионно приложение** в концентрации от 75-15 IU/ml (EP) = 0,075-0,015 U/ml (USP) химическата и физическа стабилност са били установени в продължение на 24 часа на стайна температура (15-25°C).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, условията за съхранение на разтворения продукт и времето на съхранение преди употреба са отговорност на ползвателя и нормално не би трябвало да е по-дълго от 24 часа на 2-8°C освен, ако разтварянето/разреждането не са били извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Преди отваряне:

Да се съхранява в хладилник (2-8°C).

За условията на съхранение на разтворения и разреден лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

#### 6.5 Данни за опаковката

Флакон 10 ml от безцветно стъкло тип I, затворен с бромбутилова запушалка, покрита с алуминиева обкатка и отчупващо се капаче.

Опаковки от 1 флакон и 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За еднократна употреба. Унищожете неизползваната част от лекарството.

##### ***Интравенозна инжекция***

Разтворете съдържанието на флакона в 5-10 ml 0,9% физиологичен разтвор на натриев хлорид.

##### ***Интравенозна инфузия***

Разтворете съдържанието на флакона в 200-1 000 ml 0,9% и физиологичен разтвор на натриев хлорид.

##### ***Интрамускулна или подкожна инжекция***

Разтворете съдържанието на флакона в 1-5 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид. Ако има болка на мястото на приложение, към инжекционния разтвор може да бъде добавен локален анестетик.

##### ***Интраартериално приложение***

Използва се бавна инфузия с 0,9% разтвор на натриев хлорид.

##### ***Интраплеврално приложение***

60 x 10<sup>3</sup> IU блеомицин се разтварят в 100 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид



### **Локално/вътретуморна инжекция**

Блеомицин се разтваря в 0,9% разтвор на натриев хлорид до концентрация  $1-3 \times 10^3$  IU/ml.

### **Безопасна работа**

Изискват се обичайните предпазни мерки за подготовка и приложение на цитостатици. За процесите на унищожаване и информация за безопасността трябва да се използват ръководствата за безопасна работа с цитостатични продукти. Подготовката на лекарството трябва да се извършва от специално обучен персонал. Бременните жени трябва да бъдат предупредени да избягват контакт с цитостатици. Приготвянето на разтвора трябва да става при асептични условия, в специално предназначена за това зона. В зоната е забранено хранене, пиене или пушене. Предпазните мерки включват употребата на ръкавици, маска, защитни очила и предпазно облекло. Препоръчва се използването на ламинарен бокс. По време на прилагането трябва да се носят ръкавици. Процедурите по изхвърлянето трябва да са съобразени с цитотоксичния характер на това вещество. Да се предотврати директния контакт с кожата, очите и лигавиците. Ако настъпи директен контакт, засегнатото място трябва незабавно да се измие внимателно с вода. За почистване на кожата да се използва сапун. Екскретите и повърнатите материи да се почистват предпазливо.

Всеки неизползван продукт или остатъчни материали трябва да се унищожат в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
ул. Н.В.Гогол 15, ет. 1  
София 1124  
България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Май 2009 г.

