

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BLEOCIN-S 15 mg liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Bleomisin sülfat 15 mg [15.000 (15x10³) IU'ya eşdeğer olacak şekilde]

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz veya hafif sarımsı renkte liyofilize kuru toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Ağız, nasofarinks ve paranasal sinüsler, larinks, özefagus, dış genital bölge, serviks veya deriyi etkileyen skuamöz hücre karsinomu, farklılaşmış tümörler genellikle anaplastik olanlardan daha iyi yanıt verirler.
- Hodgkin hastalığı ve mikozis fungoides'i içeren diğer malignant lenfomalar
- Testiküler teratoma
- Seröz kavitelerin malignant efüzyonları
- Bleomisin'in bazı etkilerinin görüldüğü sekonder endikasyonlar (yalnız veya diğer ilaçlarla kombinasyonunda) metastatik malignant melanoma, tiroid karsinoma, akciğer ve mesane karsinoması

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz şeması aşağıdaki gibidir:

• Skuamöz hücre karsinoması ve testiküler teratoma:

Tek başına uygulamada normal doz haftada 3 kez 15 x 10³ IU (1 flakon), haftada 2 kez 30 x 10³ IU (2 flakon) intramüsküler veya intravenöz olarak kullanılır. Tedaviye sonraki haftalarda devam edilebilir ya da genelde toplam kümülatif doz 500 x 10³ IU olana kadar 3-4 hafta aralıklarla uygulanabilir, testiküler tümöre sahip olan genç erkeklerde bu miktar nadiren iki defa tolere edilebilir. Sürekli intravenöz infüzyon 10 güne kadar her 24 saat içinde 15 x 10³ IU (1 flakon) doz veya 5 güne kadar her 24 saat içinde 30 x 10³ IU (2 flakon) doz hızlı şekilde terapötik etki yaratabilir. Stomatit gelişimi, maksimum terapötik yanıtın toleransının saptanmasında en önemli durumdur. Bleomisin, kemoterapide kombine şekilde kullanıldığında doz ayarı gerekebilir. Yaşlılarda ve çocuklarda kullanım için bkz. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; Pediatrik popülasyon, Geriyatrik popülasyon.

- **Malignant lenfomalar:**

BLEOCIN-S'nin lenfomalı hastalarda kullanımında, anaflaktik reaksiyon olasılığına karşı, ilk iki doz 5×10^3 IU ya da daha düşük olarak uygulanmalıdır. Akut reaksiyon meydana gelmemesi durumunda gerekli olan doz şeması takip edilmelidir.

Tek başına kullanımda tavsiye edilen doz rejimi intramüsküler olarak 15×10^3 IU (1 flakon) haftada bir veya iki kez, toplam doz 225×10^3 IU'dur (15 flakon). Geriyatrik hastalarda dozaj azaltılmalıdır. Bleomisin kemoterapide kombine olarak kullanıldığında doz ayarı yapılabilir. Yaşlılarda ve çocuklarda kullanım için bkz. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; Pediatrik popülasyon, Geriyatrik popülasyon.

- **Malignant efüzyonlar:**

Etkilenmiş seröz kavitenin drenajından sonra, BLEOCIN-S 60×10^3 IU (4 flakon) dozunda 100 ml serum fizyolojik (% 0.9 Sodyum klorür çözeltisi) içinde bir drenaj iğnesi veya kanül yardımıyla verilmektedir. İntilasyonun ardından drenaj iğnesi veya kanül atılmalıdır. 500×10^3 IU total kümülatif doza ulaşılması için uygulama tekrarlanabilir (yaklaşık 33 flakon). Yaşlılarda ve çocuklarda kullanım için bkz. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; Pediatrik popülasyon, Geriyatrik popülasyon.

- **Kombinasyon tedavisi:**

Bleomisin genellikle radyoterapi ile birlikte baş ve boyun bölgesinin kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Her iki tedavi formunun tam dozları birlikte kullanıldığında, mukozal reaksiyonlar artabileceğinden BLEOCIN-S dozunun azaltılmasına ihtiyaç duyulabilir (örneğin haftada 5 gün her radyoterapi fraksiyonunda 5×10^3 IU). BLEOCIN-S, sıklıkla kombine kemoterapi rejimlerinde kullanılan ilaçlardan biridir (örneğin skuamöz hücre karsinoması, testiküler teratoma, lenfoma). BLEOCIN-S, kombine kemoterapi rejimlerindeki ilaçlardan biri olarak kullanıldığında, ilaçlar ve dozaj seçimi, ortaya çıkabilecek benzer mukozal toksisite potansiyeli göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Uygulama şekli:

BLEOCIN-S, genellikle intramüsküler olarak uygulanmakla birlikte intravenöz (bolus ya da uzun süreli infüzyon), intraarteriyel, intraplevral ya da intraperitoneal olarak izotonik sodyum klorür çözeltisiyle uygulanabilir.

Lokal olarak tümör içine direkt enjeksiyon uygulaması da yapılabilir.

Çözeltinin hazırlanması:

Intramüsküler uygulama

Intramüsküler enjeksiyon için 15-30 mg bleomisin sülfat 5 ml'ye kadar % 0.9 sodyum klorür çözeltisi gibi uygun çözücülerde çözündürülür. Enjeksiyon yerinde ağrı meydana gelirse, 1% lidokain solüsyonu çözücü olarak kullanılabilir.

Lezyona bitişik alana subkutan enjeksiyon halinde bleomisin sülfat konsantrasyonu 1 mg (potans) / ml veya daha azdır.

Intravenöz uygulama

Intravenöz enjeksiyonlar için 15-30 mg bleomisin sülfat 5-200 ml % 0.9 sodyum klorür veya dekstroz çözeltisi içinde çözündürülür ve hazırlanan çözelti yavaşça enjekte edilir veya intravenöz infüzyon çözeltisine eklenebilir. Yüksek ateş durumunda doz, 5 mg (potans) veya daha düşük doza azaltılabilir.

Intraarteriyel uygulama

Genellikle, yetişkinler için, 5-15 mg bleomisin sülfat 5 ml % 0.9 sodyum klorür veya dekstroz çözeltisi içinde çözündürülür ve tek-atış intraarteriyel enjeksiyon yoluyla ya da sürekli intraarteriyel infüzyonu ile verilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Serum kreatinin değerleri % 2-4 mg seviyesinde olduğunda yukarıdaki dozların yarıya indirilmesi tavsiye edilir. Serum kreatinin % 4 mg'dan fazla olması durumunda dozda daha fazla azaltmaya gidilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Ciddi advers etkiler görülebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Mevcut veriler bleomisin'in yalnız hekimin uygun gördüğü durumlarda ve onkolojik tedavi ünitelerinde çocuklara uygulanabileceğini göstermektedir. Dozaj, yetişkinler için önerilene ve vücut yüzey alanı ve vücut ağırlığına göre uygulanmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Skuamöz hücre karsinoması, testiküler teratoma veya malignan efüzyonların tedavisinde kullanılan BLEOCIN-S total dozu aşağıda gösterildiği gibi azaltılmalıdır.

| Yaş | Toplam doz (IU) | Haftalık doz (IU) |
|----------------|-----------------------------|---------------------------|
| 80 yaş ve üstü | 100 x10 ³ IU | 15 x10 ³ IU |
| 70-79 | 150-200 x10 ³ IU | 30 x10 ³ IU |
| 60-69 | 200-300 x10 ³ IU | 30-60 x10 ³ IU |
| 60 yaş altı | 500 x10 ³ IU | 30-60 x10 ³ IU |

4.3. Kontrendikasyonlar

- Ciddi akciğer fonksiyon bozukluğu olan veya diffüz fibrotik değişiklikler veya diğer herhangi bir önemli değişikliğe işaret akciğer grafisi bulguları olan hastalarda (Solunum fonksiyon bozukluğu ya da fibrotik lezyonlar, vb olabilir)
- Bu veya benzer bir ilaca (peplomisin) karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda
- Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda. (Boşaltım işlevi azalmış olduğundan, interstisyel pnömoni veya pulmoner fibrozis, vb gibi ciddi pulmoner belirtiler oluşabilir.)
- Ciddi kalp hastası olan hastalarda (kardiyovasküler fonksiyon azalmış olduğundan, interstisyel pnömoni veya pulmoner fibrozis, vb gibi ciddi pulmoner belirtiler oluşabilir.)
- Göğüs ve göğüs çevresinde radyasyon ile tedavi edilen hastalarda (Bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Pulmoner disfonksiyon öyküsü olan veya eşlik eden hastalarda interstisyel pnömoni veya pulmoner fibrozis, vb gibi ciddi akciğer bulguları oluşabilir.

- 60 yaş veya üzerinde olan hastalarda interstisyel pnömoni veya pulmoner fibrozis, vb gibi ciddi akciğer bulguları oluşabilir.
- Böbrek bozukluğu olan hastalarda ciddi yan etkiler görülebilir.
- Kalp hastalığı olan hastalarda ciddi yan etkiler görülebilir.
- Göğüs bölgesine radyoterapi uygulanan veya uygulanmış olan hastalarda interstisyel pnömoni veya pulmoner fibrozis, vb gibi ciddi akciğer bulguları oluşabilir.
- Karaciğer bozukluğu olan hastalarda ciddi yan etkiler görülebilir.
- Suçiçeği olan hastalarda ölümcül sistemik fonksiyon bozuklukları oluşabilir.

- İnterstisyel pnömoni veya pulmoner fibrozis

İnterstisyel pnömoni veya pulmoner fibrozis gibi ciddi akciğer bulguları gözlenebilir. Hastanın gözlem altında tutulması önemlidir ve hırıltının, bu durumun erken belirtisi olabileceği unutulmamalıdır. Herhangi bir anormallik tespit edilmesi halinde tedavi hemen durdurulmalı, adrenal korteks hormonları idiyopatik akciğer fibrozu tedavisi için uygulanmalıdır ve ikincil enfeksiyonun önlenmesi için de uygun bir antibiyotik verilmelidir.

Akciğere bağlı hastalığı olan veya 60 yaş veya üzeri hastalarda, yüksek oran frekansla birlikte 150 mg (potens)'dan az düşük dozlarda kullanımında bile interstisyel pnömoni veya pulmoner fibrozis görülebilir, bu yüzden büyük önem gösterilmelidir.

Ateş, öksürük ve efor dispnesi gibi klinik belirtilerin görüldüğü bu ilacı kullanan hastalar yeterli gözlem altında tutulmalıdır ve göğüs röntgen filmi veya krepitasyon (ral) üzerinde herhangi bir anormallik de takip edilmelidir. Ayrıca, bu tür muayene tekniklerinin mevcut olduğu yerlerde, alveoler – arteriyel oksijen basınç farkı (A-aDo₂), arteriyel oksijen basıncı (Pao₂) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLco), vs. muayene edilmelidir. Bu gözlemler ve muayeneler sadece ilacın uygulanması boyunca periyodik olarak değil, aynı zamanda, uygulamanın tamamlanmasından yaklaşık 2 ay süre için de yapılmalıdır.

Eğer mümkünse, A-aDo₂ ve Pao₂, vs. haftada bir kez muayene edilmelidir ve eğer 2 ardışık hafta boyunca artış veya azalış varsa uygulama kesilmelidir. Somut olarak, bu parametrelerde 10 tor'dan daha fazla oranda kötüleşme varsa, diğer klinik semptomlar dikkatli gözlenmelidir ve bu ilaç ile ilişkili yan etkiler olduğuna karar verilirse, uygulama derhal kesilmeli ve steroid uygulaması yapılmalıdır. Ayrıca, DLco'da % 15'den daha fazla azalma varsa, yine aynı adımlar izlenmelidir.

Uygulamanın kaçınılmaz olduğu solunum fonksiyonlarında kötüleşmenin görüldüğü olgularda, tedavi büyük bir dikkatle takip edilmelidir ve akciğer fonksiyonlarında herhangi bir azalma görülürse, uygulama derhal kesilmelidir.

- Şok (%<0.1)

Bu ilaç tedavisi şoka neden olabileceğinden, herhangi bir anormallik görüldüğünde ilaç hemen bırakılmalı ve uygun önlemler alınmalıdır. Malign lenfoma hastalarında ilacın 1. ve 2. kullanımında şok gelişme olasılığı olduğu için başlangıç ve 2. doz 5 mg veya daha az olmalıdır. İlaça karşı akut reaksiyon oluşmayacağı belirlendikten sonra doz, normal seviyesine çıkarılabilir.

- Uzun süreli kullanımda, güçlü advers reaksiyonlar görülebilir ve etkisi uzayabilir, bu yüzden dikkatli kullanılmalıdır.

- Peplomisin veya bleomisininin diğer formlarının alındığı durumlarda, toksisiteye neden olabileceği düşünülmelidir, bu nedenle advers reaksiyonların gözlemlenmesine yeteri kadar dikkat edilmelidir.
- Enfeksiyon oluşumuna veya alevlenmesine ve herhangi bir kanama eğilimine dikkat edilmelidir.
- Üreme yeteneğine sahip bir yaştaki çocuk veya üreme bezlerinde olabilecek özel etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.
- İntravenöz uygulamada damarda ağrı oluşabilir, bu yüzden enjeksiyonun ve uygulama oranının konsantrasyonuna dikkat edilmesi önemlidir. Olabildiğince yavaş damar içine uygulanmalıdır.
- İntramüsküler uygulamada doku ve sınırları etkilemekten kaçınmak için,
 - Aynı yere enjeksiyonun tekrarlanmasından kaçınılmalıdır. (Yeni doğan ya da düşük ağırlıklı bebeklere uygulama yaparken özel dikkat gösterilmelidir.)
 - Sinir alanına enjeksiyondan kaçınmaya dikkat edilmelidir.
 - Enjeksiyon iğnesinin uygulanmasında şiddetli ağrı duyuluyorsa ya da şırıngaya kan geri akıyorsa hemen iğne geri çekilmeli ve farklı bir bölgeye enjekte edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BLEOCIN-S, kombine kemoterapi rejimlerindeki ilaçlardan biri olarak kullanıldığında, ilaçlar ve dozaj seçimi, ortaya çıkabilecek benzer mukozal toksisite potansiyeli göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Diğer sitotoksik ilaçların eklenmesi değişiklik veya doz değişikliği gerektirebilir. Bleomisin sisplatinle birlikte verilmesinin, pulmoner toksisite artışına neden olduğu belirtilmiştir.

Bleomisin ve vinka alkaloidleri kombinasyonu ile tedavi gören testiküler kanserli hastalarda Raynaud sendromuyla ilişkilendirilen, vücudun periferik bölümlerinde (parmaklar ve burnun ucu) nekroza yol açan iskemi rapor edilmiştir.

Sitotoksikler fenitoinin emilimini azaltabilir. Agranülositoz riskinde artış nedeniyle bleomisin klorzapin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

| Birlikte kullanımının kontrendike olduğu durumlar: | | |
|--|---|---|
| İlaçlar | Belirti, Semptom ve Tedavi | Mekanizması ve risk faktörleri |
| Toraks ve çevresinde radyoterapi | Belirti ve semptom: İnterstisyel pnömoni veya pulmoner fibrozis vb gibi ciddi akciğer bulguları olabilir. Tedavi: Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri | Radyasyonla birlikte bu ilaç ciddi interstisyel pnömoni veya pulmoner fibrozise neden olabilir. |
| Birlikte kullanılırken dikkat edilmesi gereken durumlar | | |
| İlaçlar | Belirti, Semptom ve Tedavi | Mekanizması ve risk faktörleri |
| Diğer antitümör ajanlar ve radyoterapi | Belirti ve semptom: İnterstisyel pnömoni veya pulmoner fibrozis vb gibi ciddi akciğer bulguları olabilir. Tedavi: Bkz. 4.4 Özel kullanım | Diğer antitümör ilaçlar ile birlikte bu ilaç ciddi interstisyel pnömoni veya pulmoner fibrozise neden olabilir. |

| | uyarıları ve önlemleri | |
|-------------------------------------|--|--|
| Baş ve boyun bölgesinde radyoterapi | Stomatit ve angüler stomatit oluşabilir. Bu, nadiren yutak mukozası iltihabına neden olabilir, ses kısıklığına neden olur. | Radyasyonla birlikte bu ilaç yutak mukozası iltihabına neden olabilir. |

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar BLEOCIN-S tedavisi boyunca gebelikten korunmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

BLEOCIN-S gebe kadınlara uygulanmamalıdır. Hayvan deneyleri, bleomisin'in çoğu sitotoksikler gibi teratojenik ve karsinojenik etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. Sıçan ve fare deneylerinde fetal malformasyonların gözlemlendiği bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi

BLEOCIN-S emziren kadınlara uygulanmamalıdır. İlaç bu dönemde uygulanmak zorunda kalırsa emzirme sona erdirilmelidir. İlacın emziren annelerdeki güvenliği bilinmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Bleomisin'in fertilite/üreme yeteneği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Bleomisin ile tedavi edilen 1613 hastada en sık görülen advers reaksiyonlar interstisyel pnömoni ya da pulmoner fibroz (% 10.2) gibi pulmoner manifestasyonlar, deride skleroz, pigmentasyon (% 40.6), ateş ya da rigor (% 39.8), alopesi (% 29.5), anoreksi ve kilo verme (% 27.8), genel halsizlik (% 16), bulantı ve kusma (% 14.6), stomatit (% 13.3) ve tırnak değişiklikleri (% 11.2)'dir.

Sıklık sıralaması şu şekildedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Hemoraji

Yaygın olmayan: Lökopeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: İnterstisyel pnömoni ve pulmoner fibrozis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Anoreksi ve kilo verme, bulantı ve kusma, stomatit

Yaygın: Angüler stomatit

Yaygın olmayan: Diyare

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer bozukluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Deride hipertrofi, pigmentasyon, alopesi, tırnaklarda renk değişikliği ve deformasyon

Yaygın: Döküntü, ürtiker, ateşe bağlı eritroderm

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Oligüri, ağrılı miksiyon, poliüri, idrara çıkma isteğinde artma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ateş ve üşüme, halsizlik

Yaygın olmayan: Tümörlü bölgede ağrı, intravenöz enjeksiyon esnasında ven duvarlarında hipertrofi ve venöz lümeninde daralma, intramüsküler ya da lokal enjeksiyon esnasında endürasyon.

Çoğu sitotoksik ajanda olduğu gibi bleomisin ani ve gecikmiş toksik etkilerde artışa neden olabilir. En hızlı etki enjeksiyon günü oluşan ateştir. Anoreksi, yorgunluk ve bulantı da ortaya çıkabilir. Enjeksiyon yerinde ya da tümörün olduğu bölgede ağrı da rapor edilmiştir ve intravenöz uygulama sonrasında seyrek olarak görülen diğer advers etkiler hipotansiyon ve lokal tromboflebitir.

Majör olarak bleomisin tedavisinin tüm dozlarını alan hastalarda deride ya da oral mukozada lezyonlar gelişmektedir. İndürasyon, hiperkeratöz, kızarıklık, parmak uçlarında hassasiyet ve şişme, tırnaklarda bombelenme, dirsekler gibi basınç uygulanan bölgelerde bül oluşumu, saç dökülmesi ve stomatit nadiren görülen ciddi durumlardır ve genellikle tedavinin kesilmesinin ardından ortadan kalkarlar.

En ciddi gecikmiş etki, tedavi süresince ve sonrasında ortaya çıkabilen interstisyel pnömonidir. Bu durum önerilen dozlarda seyrek olarak görülmesine rağmen, fatal pulmoner fibroz şeklinde de gelişebilmektedir. Akciğer toksisitesi şiddetinde ve insidansındaki artışın en önemli faktörü tedavi öncesinde ya da tedaviyle eş zamanlı olarak hastalara göğüs radyoterapisi uygulanmasıdır.

Önerilenden yüksek doz uygulanan birkaç vakada intravenöz enjeksiyon sonrasında hiperpireksi ve kardiyorespiratuvar kollapsla birlikte akut fulminant reaksiyonlar görülmüştür. Bleomisinin intrakavital instilasyonu sonrasında seyrek olarak hipotansiyon, hiperpireksi ve ilaçla bağlantılı ölümler rapor edilmiştir.

Pazarlama sonrası gözlemlerde rapor edilen olaylar şöyledir: sepsis, pansitopeni, trombositopeni, anemi, nötropeni, göğüs ağrısı, miyokard enfarktüsü, Raynaud sendromu, emboli, tromboz ve dijital iskemi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bleomisin akut doz aşımı reaksiyonları hipotansiyon, ateş, hızlı nabız ve şokun genel semptomlarıdır. Doz aşımında yalnızca semptomatik tedavi uygulanır. Solunum ile ilgili komplikasyonların oluşması durumunda hastalar kortikosteroid ve geniş spektrumlu bir antibiyotik ile tedavi edilmelidirler. Bleomisin spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sitotoksik antibiyotikler
ATC kodu: L01DC01

Bleomisin, *Streptomyces verticillus*'un bir türünden izole edilmiş sitotoksik etkiye sahip suda çözünebilir basit bir glukopeptid'dir. Bleomisin etki mekanizmasının, tümör hücrelerinde hücre bölünmesi ve DNA sentezini ve daha az olarak da RNA ve protein sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir.

Antibakteriyel ve antitümöral özelliklerin dışında bleomisin başka bir biyolojik aktivitesi yoktur. İntravenöz olarak enjekte edildiğinde kan basıncında histamin benzeri bir etki yaratabilir ve vücut ısısında bir yükselmeye sebep olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

15 mg ilaç intravenöz olarak bir yetişkine uygulandığında, uygulamadan hemen sonra kan konsantrasyonu 3 µg/ml'dir ve bir saat sonra 0.5 µg/ml'den az bulunur.

İntramüsküler uygulamadan sonra kandaki en yüksek konsantrasyon intravenöz uygulamanın yaklaşık üçte biri kadardır ve daha sonra yavaş yavaş azalır.

Dağılım:

Bu ilacın farmakokinetiği karakteristiktir ve bleomisin ana bileşeni, bleomisin A2, yüksek oranda deride dağılır. Her dokuda dağılan bleomisin biyolojik aktivitesi ölçüldüğünde deri, akciğer, böbrek ve mesanede aktif form halinde kalır, ancak karaciğer ve dalak gibi diğer dokularda inaktive edilir. Bu nedenlerden dolayı bu ilaç özellikle hematopoetik bozukluğu olmayan cilt kanseri ve baş ve boyun kanserine karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Bleomisin sadece plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır. Düşük konsantrasyonlar kemik iliğinde görülmektedir. İntravenöz enjeksiyondan sonra bleomisin serebrospinal sıvı içinde saptanamamıştır. Bleomisinin plasental bariyeri geçtiği gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Bleomisinin biyotransformasyon mekanizması henüz tam anlamıyla bilinmemektedir. Bleomisin, hidrolaz tarafından oluşturulan enzimatik parçalanma esnasında ilk olarak plazmada, karaciğerde ve diğer organlarda, daha az oranda deride ve akciğerlerde metabolize edilir.

Eliminasyon:

24 saate kadar idrardan atılımı intravenöz uygulamadan sonra %38.3, intramüsküler uygulamadan sonra ise %19.2'dir. %68'i bozulmadan idrardan atılır. Sistemik klerensi, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü ise sırasıyla 1.1 ml/dak/kg, 0.27 L/kg ve 3.1 saattir. Yaklaşık 50 %'si IV ve ya IM enjeksiyonu takiben 24 saat içinde idrardan yeniden elde edilir. Bu nedenle, atılım hızı renal fonksiyondan büyük oranda etkilenmektedir; renal bozukluğu olan hastalara normal dozlar verilmesi durumunda 24 saat içinde en fazla % 20'ye kadar kısmı atılabilmekte ve plazma konsantrasyonları önemli derecede yükselmektedir. Araştırmalar, bleomisinin diyaliz yolu ile vücuttan eliminasyonunun zor olduğunu göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvan deneyleri bleomisinin çoğu sitotoksikler gibi teratojenik ve karsinojenik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda fibrosarkoma ve renal karsinoma (subkutan uygulandığında) oluşturduğu bildirilmiştir.

6. FARMASOTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Bulunmamaktadır.

6.2. Geçimsizlikler

Bleomisin çözeltileri esansiyel aminoasit, riboflavin, askorbik asit, deksametazon, aminofilin veya furosemid çözeltileri ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

- Açılmamış flakon: 2°C - 8°C arasında saklandığında açılmamış flakonun raf ömrü 36 aydır.
- Seyreltikten sonra: Seyreltikten sonra kimyasal ve fizyolojik raf ömrü 15°C - 25°C'de 24 saat olarak saptanmıştır.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün seyreltikten hemen sonra kullanılmalıdır. Eğer ürün seyreltikten hemen sonra kullanılmaz ise, kullanım süresi ve şartları kullanan/uygulayan kişinin sorumluluğu altındadır. Seyreltme kontrollü ve geçerli aseptik koşullar altında gerçekleşmedikçe 2°C - 8°C'de 24 saati geçmemelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C'de (buzdolabında) ışıktan koruyarak, orijinal ambalajı içinde saklayınız. Çocukların göremeyeceği erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

15.000 IU'ya eşdeğer liyofilize bleomisin sülfat içeren lastik tıpalı ve alüminyum kapaklı renksiz 10 ml' lik cam flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

BLEOCIN-S, kanser kemoterapisinde uzmanlaşmış hekimler tarafından ya da onların gözetiminde kullanılmalıdır.

Hazırlama:

BLEOCIN-S, kemoterapötik ajanların güvenli kullanımı konusunda eğitim görmüş olan profesyonel kişiler tarafından kullanım için hazırlanabilir.

İlacın hazırlanması ve enjektöre transferi gibi işlemler aseptik koşullarda, sitotoksikler için ayrılmış özel alanlarda yapılmalı ve bu işlemleri uygulayan personel koruyucu elbise, eldiven, gözlük ve maske kullanılmalıdır.

Hamile personelin bu kemoterapötik ajanların kullanımında görev almamaları önerilir.

Kontaminasyon:

BLEOCIN-S'nin, gözler, deri ya da mukoz membranlarla teması halinde bu bölgeler derhal bol su ile yıkanmalıdır. Gözle teması halinde, çözelti yutulmuşsa veya solunmuşsa tıbbi yardım için bir doktora başvurulmalıdır.

İmha etme:

Hem tıbbi ürünün artanı hem de seyreltilmek için ya da infüzyon için çözeltinin tamamı hastanenin sitotoksik maddelere uygulanan standart prosedürlerine göre ve zararlı atıkların imha edilmesi için yürürlükte olan yasal gereklere uygun olarak ortadan kaldırılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: Onko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Adresi: Koşuyolu Cad. No:34,
34718 Kadıköy-İstanbul
Telefon: (0216) 544 90 00 Pbx
Faks : (0216) 545 59 92

8. RUHSAT NUMARASI

99/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

12.06.1996

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ