

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bleomicina Teva 15.000 UI polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 10 ml contiene 15.000 UI (Ph. Eur.) = 15 U (USP)/flaconcino di bleomicina (come bleomicina solfato).

1 U (USP) equivale a 1000 UI (Ph. Eur.).

1 mg di peso della polvere a secco equivale a 1500 - 2000 UI.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere compressa bianca o giallastra in flaconcini sigillati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quasi sempre la bleomicina è somministrata in associazione con altri farmaci citostatici e/o con radioterapia.

Bleomicina Teva è indicata per il trattamento di:

- carcinoma a cellule squamose (CCS) di testa e collo, dei genitali esterni e della cervice uterina
- linfoma di Hodgkin
- linfoma non Hodgkin nell'adulto con grado di malignità medio-alto
- carcinoma dei testicoli (seminoma e non seminoma)
- terapia intrapleurica della effusione pleurica maligna

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Avvertenze: per tutte le indicazioni terapeutiche la posologia è espressa in UI e non in mg. Alcuni protocolli ospedalieri possono dichiarare l'uso di "mg" anziché di Unità (U o UI). Tale valore in mg si riferisce all'attività in mg e non al peso in mg del materiale secco in quanto si tratta di due valori diversi.

Si raccomanda di ignorare tale posologia in mg e di usare realmente la posologia in Unità Internazionali (UI) così come descritta nel presente RCP per le relative indicazioni terapeutiche. Si noti che 1 mg di sostanza secca equivale a circa 1500 - 2000 UI (vedere anche paragrafo 2). Si raccomanda comunque di **non utilizzare** questa conversione perché potrebbe provocare un sovradosaggio a causa delle differenze fra l'attività in mg e il peso in mg del materiale secco. Pertanto il medicinale deve essere prescritto solo in unità internazionali (UI).

La bleomicina deve essere utilizzata unicamente sotto la stretta sorveglianza di un medico specializzato in farmaci oncolitici, preferibilmente in ospedali con esperienza in questo tipo di terapie.

La bleomicina può essere somministrata per via endovenosa, intramuscolare, intrapleurica, endoperitoneale o endoarteriosa. Occasionalmente può essere indicata l'iniezione locale direttamente nel tumore.

La dose e l'intervallo fra le iniezioni dipendono dall'indicazione, dal modo di somministrazione, dall'età e dalle condizioni del paziente. Si raccomanda di adeguare la dose alla superficie corporea del paziente.

Carcinoma a cellule squamose

- Iniezione intramuscolare o endovenosa di $10-15 \times 10^3$ UI/m² una o due volte a settimana. Il trattamento può essere proseguito nelle settimane successive oppure, metodo più comune, a intervalli di 3-4 settimane fino a una dose cumulativa totale pari a 400×10^3 UI.
- Infusione endovenosa di $10-15 \times 10^3$ UI/m² al dì per 6-24 ore in 4-7 giorni consecutivi ogni 3-4 settimane. L'insorgenza di stomatite è il modo più efficace per determinare la tolleranza individuale rispetto alla dose massima.

Carcinoma dei testicoli

- Iniezione intramuscolare o endovenosa di $10-15 \times 10^3$ UI/m² una o due volte a settimana. Il trattamento può essere proseguito nelle settimane successive oppure, metodo più comune, a intervalli di 3-4 settimane fino a una dose cumulativa totale pari a 400×10^3 UI.
- Infusione endovenosa di $10-15 \times 10^3$ UI/m² al dì per 6-24 ore in 5-6 giorni consecutivi ogni 3-4 settimane. L'insorgenza di stomatite è il modo più efficace per determinare la tolleranza individuale rispetto alla dose massima.

Linfomi maligni (Hodgkin e non Hodgkin)

- Per l'uso in monoterapia, la dose raccomandata è $5-15 \times 10^3$ UI una o due volte a settimana, fino a una dose totale di 225×10^3 UI.

A causa del maggiore rischio di reazione anafilattica nel linfoma, i pazienti devono iniziare la terapia con una dose inferiore (per esempio 2×10^3 UI).

Se nell'arco di 4 ore di osservazione non si verificano reazioni acute, si può seguire il normale programma di somministrazione.

Terapia intrapleurica della effusione pleurica maligna.

La bleomicina in monoterapia con singola dose da 60×10^3 UI per via intrapleurica. Per maggiori dettagli consultare la letteratura attuale.

Dopo avere eseguito il drenaggio della cavità pleurica, sciogliere 60×10^3 UI di bleomicina in 100 ml di soluzione fisiologica e somministrarli per infusione attraverso l'ago o la cannula di drenaggio. Al termine della somministrazione rimuovere l'ago o la cannula di drenaggio. Se necessario, ripetere la somministrazione.

Sarà assorbito circa il 45% della bleomicina, questa percentuale dovrà essere tenuta presente per la definizione della dose totale (superficie corporea, funzione renale, funzione polmonare).

Terapia in associazione

Per i dettagli circa i programmi utilizzati per le specifiche indicazioni consultare la letteratura attuale.

Per l'uso della bleomicina nella terapia di associazione possono essere necessari adeguamenti della dose.

L'uso della bleomicina in associazione con radioterapia aumenta il rischio di danno alle mucose. Per tale ragione può essere necessario ridurre la dose di bleomicina.

Spesso la bleomicina è utilizzata come componente in schemi chemioterapici a più farmaci (per esempio nel carcinoma a cellule squamose, nel carcinoma dei testicoli e nei linfomi).

Nella selezione e nella scelta delle dosi dei prodotti con tossicità simile, utilizzati in programmi di somministrazione di farmaci in associazione, si deve prendere in considerazione la tossicità della bleomicina per la mucosa.

Pazienti anziani

Il rischio di tossicità polmonare associata alla bleomicina è superiore nei pazienti anziani. Alcuni pazienti più anziani possono mostrare un aumento della sensibilità alla bleomicina. I pazienti anziani devono essere attentamente monitorati e il dosaggio deve essere aggiustato se necessario.

Bambini

Finché non saranno disponibili maggiori informazioni, la somministrazione di bleomicina ai bambini va effettuata solo in casi eccezionali e in centri specializzati. La dose dovrà basarsi sulla dose raccomandata per gli adulti e adeguata alla superficie corporea e al peso del bambino.

Funzione renale ridotta

In caso di funzione renale ridotta, in particolare con clearance della creatinina <35 ml/min, l'eliminazione della bleomicina è più lenta. Tuttavia non sono disponibili linee guida per specifici adeguamenti di dose per questo tipo di pazienti. Si suggerisce comunque quanto segue:

I pazienti con insufficienza renale moderata (VFG 10 - 50 ml/minuto) devono assumere il 75% della dose abituale somministrata al normale intervallo di dosi, mentre i pazienti con insufficienza renale grave (VFG inferiore a 10 ml/minuto) devono assumere il 50% della dose abituale somministrata ai normali intervalli di dose. Non sono necessari adeguamenti della dose in pazienti con una VFG superiore a 50 ml/minuto.

Modo di somministrazione

Iniezione intramuscolare e sottocutanea: sciogliere la dose necessaria in un massimo di 5 ml di un diluente adatto, come sodio cloruro 0,9%. In caso di dolore nella sede dell'iniezione, può essere aggiunto un anestetico locale (soluzione di lidocaina all'1%) alla soluzione da iniettare.

Somministrazione endovenosa: sciogliere la dose necessaria in 5 - 1000 ml di sodio cloruro 0,9% e iniettarla lentamente oppure aggiungerla a un'infusione in corso.

Somministrazione per via endoarteriosa: infusione lenta con una soluzione fisiologica salina.

Iniezione per via intrapleurica: sciogliere 60 x 10³ UI in 100 ml di sodio cloruro 0,9%.

Iniezione locale/intratumorale: sciogliere la bleomicina in sodio cloruro 0,9% in concentrazioni di soluzione pari 1-3 x 10³ UI/ml.

4.3 Controindicazioni

La bleomicina è controindicata in pazienti:

- ipersensibili alla bleomicina
- con una reazione idiosincratca alla bleomicina
- con un'infezione polmonare acuta o con funzione renale gravemente compromessa
- con tossicità polmonare collegata alla bleomicina o ridotta funzione polmonare che può indicare tossicità polmonare collegata alla bleomicina
- con atassia telangiectasia
- che stanno allattando al seno

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti trattati con bleomicina devono essere osservati attentamente e di frequente durante e dopo la terapia. La bleomicina deve essere usata con estrema cautela nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2) o con compromissione della funzionalità polmonare.

Nei pazienti trattati con bleomicina, si deve procedere a un esame regolare della funzione polmonare nonché a una radiografia del torace. Questa procedura deve continuare per 8 settimane dopo la conclusione della terapia.

In caso di radioterapia concomitante del torace, si deve procedere eventualmente all'esame o a radiografie del torace più frequenti. L'esame della funzione polmonare, in particolare la misurazione della diffusione del monossido di carbonio e della capacità vitale, spesso rende possibile una diagnosi precoce di tossicità dei polmoni.

Se si verificano tosse inspiegabile, dispnea, crepitii basali oppure se alle radiografie del torace si osservano diffuse immagini reticolari, questi fenomeni sono una motivazione per interrompere la somministrazione di bleomicina immediatamente, finché non si sia esclusa la tossicità della bleomicina come possibile causa. Si consiglia la somministrazione di antibiotici e, se necessario, di corticosteroidi (per esempio 100 mg al giorno di idrocortisone per via intramuscolare sotto forma di sodio succinato, per 5 giorni, seguiti da 10 mg di prednisolone 2 volte al giorno).

In caso di danno polmonare in seguito alla somministrazione di bleomicina, sospendere la terapia con bleomicina (vedere paragrafo 4.3).

La tossicità polmonare si verifica nel 10% dei pazienti trattati. In circa l'1% polmonite non specifica indotta dalla bleomicina progredisce in fibrosi polmonare e morte.

Sebbene la tossicità polmonare della bleomicina aumenti chiaramente con una dose cumulativa di 400 U (225 U/m²), si può avere tossicità anche con una dose notevolmente più bassa, in particolare in pazienti anziani, in pazienti con funzione renale o epatica ridotta, con sofferenza polmonare pre-esistente, che si sono sottoposti a una precedente radioterapia dei polmoni e in pazienti sottoposti a ossigeno-terapia. In questi casi vi è un fattore di rischio per la tossicità polmonare.

Nei pazienti sottoposti a trattamento con bleomicina non si devono eseguire esami della funzione polmonare con ossigeno al 100%. Si raccomandano esami della funzione polmonare con ossigeno al 21%.

A causa degli effetti della bleomicina sul tessuto polmonare, i pazienti che hanno assunto il medicinale sono più esposti al rischio di sviluppare una tossicità polmonare allorché si somministra ossigeno durante un intervento chirurgico. Un'esposizione prolungata a concentrazioni molto alte di ossigeno è una causa nota di danno polmonare, ma in seguito alla somministrazione di bleomicina, può verificarsi danno polmonare a concentrazioni di ossigeno inferiori a quelle solitamente considerate sicure.

Sono consigliate le seguenti misure di prevenzione:

- Mantenere la FiO₂ a concentrazioni simili a quelle dell'aria ambiente (25%) durante la chirurgia ed il periodo postoperatorio (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).
- Monitorare attentamente la sostituzione del fluido, concentrandosi maggiormente sulla somministrazione di colloidii piuttosto che di cristalloidi.

La bleomicina deve essere utilizzata con estrema cautela in pazienti con carcinoma polmonare in quanto questi pazienti evidenziano una maggiore incidenza di tossicità polmonare.

La sensibilità alla bleomicina aumenta nei soggetti anziani.

Poiché i 2/3 della dose di bleomicina somministrata viene escreta immodificata nelle urine, la velocità di eliminazione è notevolmente influenzata dalla funzione renale.

Quando vengono somministrate le dosi abituali a pazienti con disturbi della funzione renale, le concentrazioni plasmatiche risultano estremamente elevate.

La sicurezza e l'efficacia della bleomicina nei pazienti pediatrici non sono stati stabilite (vedere sezione 4.2).

Lo stravasamento solitamente non richiede precauzioni specifiche. In caso di dubbi (soluzione concentrata o tessuto sclerotico), deve essere somministrata per perfusione con soluzione salina.

Il medicinale non deve essere somministrato alle donne in gravidanza o che allattano al seno. Studi condotti su animali hanno dimostrato che la bleomicina, come la maggior parte dei farmaci citostatici, può avere caratteristiche teratogene o mutagene. Pertanto tutti i pazienti, sia uomini che donne, dovranno assumere adeguati metodi contraccettivi fino a tre mesi dopo la sospensione della terapia (vedere paragrafo 4.6).

La tossicità polmonare della bleomicina pare essere collegata alla dose, con un evidente aumento quando questa supera le 400×10^3 UI. Dosi complessive superiori a 400×10^3 UI devono essere somministrate con molta cautela.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Digossina: sono stati segnalati casi di effetto ridotto della digossina in seguito a una ridotta biodisponibilità orale quando viene associata con la bleomicina.

Fenitoina e fosfofenitoina: sono stati segnalati casi di livelli ridotti di fenitoina quando è stata associata con la bleomicina. Vi è un rischio di esacerbazione di convulsioni derivanti dal ridotto assorbimento digestivo della fenitoina da parte di farmaci citotossici oppure un rischio di aumento della tossicità o di perdita di efficacia del farmaco citotossico dovuto all'incremento del metabolismo epatico causato dalla fenitoina.

L'uso concomitante non è raccomandato.

Alcaloidi della vinca: in pazienti con carcinoma dei testicoli trattati con un'associazione di bleomicina e alcaloidi della vinca è stata descritta una sindrome simile al fenomeno di Raynaud: ischemia delle parti periferiche del corpo che può portare a necrosi (dita delle mani e dei piedi, naso).

Vaccini vivi: la vaccinazione con vaccini vivi come quello per la febbre gialla ha provocato infezioni gravi e letali quando è stata utilizzata in associazione con farmaci chemioterapici immunosoppressori. Questo rischio aumenta in soggetti già immunosoppressi a causa della malattia sottostante. Utilizzare un vaccino inattivato quando disponibile (poliomielite).

Non utilizzare questa associazione.

Sostanze nefrotossiche, come il cisplatino: il danno renale indotto dal cisplatino può comportare una riduzione della clearance della bleomicina. In pazienti che assumevano bleomicina e cisplatino è stato osservato un aumento della tossicità polmonare, in alcuni casi fatale.

Ossigeno: la somministrazione di ossigeno nel corso di un'anestesia può dare luogo a fibrosi polmonare.

I pazienti trattati con bleomicina corrono un rischio maggiore di tossicità polmonare quando viene loro somministrato ossigeno nel corso di un intervento chirurgico. Si raccomanda di ridurre le concentrazioni di ossigeno nel corso dell'intervento e nel decorso post-operatorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Radioterapia: una radioterapia concomitante può aumentare il rischio di insorgenza di tossicità polmonare e dermatologica.

Una radioterapia del torace pregressa o in corso rappresenta un fattore importante che può aumentare l'incidenza e la gravità della tossicità polmonare.

Con la somministrazione concomitante di altri agenti con tossicità polmonare, per esempio carmustina, mitomicina C, ciclofosfamide e metotrexato è stato descritto un incremento del rischio di tossicità polmonare.

Ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono sufficienti dati documentati riguardanti l'uso della bleomicina in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In base ai risultati degli studi condotti sugli animali e all'efficacia farmacologica del prodotto, vi è un rischio potenziale di anomalie dell'embrione e del feto. La bleomicina passerà nella placenta.

Pertanto la bleomicina non deve essere usata durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità, in particolare durante il terzo trimestre.

Se si verifica una gravidanza nel corso del trattamento, la paziente deve essere informata sui rischi per il feto e monitorata con molta attenzione.

Donne in età fertile/contraccezione maschile e femminile

Sia le donne che gli uomini sessualmente attivi devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e fino a tre mesi dopo la conclusione del trattamento.

Deve essere considerata la possibilità di consulenza genetica. La consulenza genetica è anche raccomandata per i pazienti che desiderano avere bambini dopo la terapia.

Data la possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con bleomicina, si consiglia di richiedere una consulenza per la conservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento.

Allattamento

Non è noto se la bleomicina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. L'allattamento al seno è controindicato durante il trattamento con bleomicina a causa della possibilità di effetti estremamente dannosi per il bambino.

Fertilità

La terapia con bleomicina può causare infertilità irreversibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Alcuni effetti collaterali, come nausea, vomito e stanchezza possono indirettamente ripercuotersi sull'abilità di guidare veicoli e/o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Come la maggior parte dei farmaci citostatici, la bleomicina può causare un effetto tossico sia acuto che ritardato.

Sintomi acuti: anoressia, stanchezza, nausea e febbre.

La tabella sotto riportata presenta gli eventi avversi in base alle classi organo-sistemiche MedDra (MedDRA SOCs).

Classificazione organo-sistemica MedDRA	Molto comune ≥ 1/10	Comune da ≥1/100 a <1/10	Non comune Da ≥1/1.000 a <1/100	Raro Da ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non noto Non può essere stabilito sulla base dei dati disponibili
Infezioni ed infestazioni					Cancrena periferica (punte delle dita)	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Dolore tumorale
Patologie del sistema emolinfopoietico			Lieve soppressione del midollo osseo, trombopenia #	Sindrome emolitico-uremica		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità# inclusa anafilassi, reazioni anafilattoidi, reazioni idiosincratice				
Disturbi del sistema nervoso				Insufficienza circolatoria cerebrale		Parestesia e iperestesia, arterite cerebrale
Patologie cardiache				Infarto del miocardio, malattia arterio-coronarica, pleuropericardite		
Patologie vascolari				Ferite vascolari ad es. cardiache o cerebrali, ipotensione* **** #		Episodi ipotensivi*, ipotensione arteriosa **, tromboflebite locale**, occlusione venosa **, fenomeno di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tossicità polmonare #, fibrosi polmonare#, polmonite interstiziale #					

Classificazione organo-sistemica MedDRA	Molto comune ≥ 1/10	Comune da ≥1/100 a <1/10	Non comune Da ≥1/1.000 a <1/100	Raro Da ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non noto Non può essere stabilito sulla base dei dati disponibili
Patologie gastrointestinali	Lesione della mucosa#, infiammazione e delle mucose (mucosite, stomatite)#, ulcera intestinale#, nausea#, vomito#, inappetenza#, perdita di peso#					
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Disturbi della cute#: iperpigmentazione#, prurito#, iperkeratosi#, eritema#, esantema#, strie#, vescicole#, variazione/discolorazione delle unghie#, sensibilità e gonfiore delle punte delle dita#, gonfiore della pelle#, alopecia#, scleroderma					
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						Dolore muscolare, dolore alle estremità
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella						Spermatozoi aneuploidi ***

Classificazione organo-sistemica MedDRA	Molto comune ≥ 1/10	Comune da ≥1/100 a <1/10	Non comune Da ≥1/1.000 a <1/100	Raro Da ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non noto Non può essere stabilito sulla base dei dati disponibili
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Iperpiressia#, dolore alla sedi di somministrazione****, dolore nell'area del tumore****, reazioni acute con iperpiressia e collasso cardio-respiratorio#		Casi di morte farmaco-correlati *****#		

- * in pazienti con morbo di Hodgkin, che sono stati trattati con alte dosi iniziali
- ** in seguito a somministrazione endovenosa
- *** durante e subito dopo la chemioterapia
- **** in seguito a somministrazione endovenosa o intracavità
- ***** in seguito a somministrazione intracavità
- # per maggiori informazioni vedere la descrizione degli effetti indesiderati selezionati

Descrizione degli effetti indesiderati selezionati

Patologie del sistema emolinfopoietico

Si può verificare una leggera trombocitopenia, che scompare rapidamente una volta terminato il trattamento. Ciò dipende da un aumento dell'uso di piastrine e non può essere attribuito a una ridotta formazione di trombociti.

Patologie del sistema immunitario

Si sono osservate reazioni di ipersensibilità/idiosincrasia simili all'anafilassi clinica nell'1% dei pazienti, per la maggior parte pazienti affetti da linfoma.

Le reazioni anafilattiche possono essere immediate o insorgere a distanza di parecchie ore, solitamente si manifestano in seguito alla prima o alla seconda dose, e consistono in ipotensione, confusione mentale, febbre, brividi, sibili e possono essere fatali. Il trattamento è sintomatico e comprende espansione del volume, agenti pressori, antiistaminici e corticosteroidi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (vedere paragrafo 4.4)

L'effetto indesiderato più grave è la polmonite interstiziale, che si può verificare durante o, in casi fortuiti, in seguito alla conclusione del trattamento con bleomicina. La polmonite interstiziale si verifica nel 10% circa dei pazienti che assumono bleomicina. La polmonite causata da bleomicina può comportare incidentalmente fibrosi polmonare ed è stata causa di morte nell'1% circa dei pazienti che hanno assunto bleomicina.

Il rischio di tossicità polmonare aumenta con le dosi cumulative. La tossicità polmonare può verificarsi già con dosi cumulative molto basse nei pazienti anziani, in pazienti sottoposti a radiazioni del torace o a ossigeno-terapia.

È stato suggerito che i pazienti che hanno assunto bleomicina prima di un intervento chirurgico corrono un rischio maggiore di sviluppare tossicità polmonare. Si raccomanda una riduzione della concentrazione di ossigeno somministrato durante e dopo l'intervento, qualora si utilizzi una percentuale di ossigeno superiore al 21% (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Nel polmone si verificano modificazioni vascolari che influiscono parzialmente sull'elasticità delle pareti dei vasi.

Se si verificano tosse inspiegabile, dispnea, crepitii basali oppure immagine reticolare diffusa nelle radiografie del torace, uno qualsiasi di questi sintomi costituisce un motivo valido per sospendere la somministrazione di bleomicina, finché non si sia esclusa la tossicità della bleomicina come possibile causa. Dal punto di vista radiografico, la polmonite indotta da bleomicina produce solitamente delle opacità non uniformi e non specifiche nei lobi inferiori dei polmoni. Le variazioni più comuni rilevate nei test relativi alla funzionalità polmonare sono una diminuzione del volume totale dei polmoni ed una diminuzione della capacità vitale. Non sono note terapie specifiche per la tossicità polmonare collegata a bleomicina. In alcuni casi è stato descritto un effetto favorevole con l'uso di corticosteroidi.

Patologie gastrointestinali

La maggior parte dei pazienti (fino al 50% dei pazienti) che assume un trattamento completo a base di bleomicina sviluppa un danno alle mucose o alla pelle (vedere sottoparagrafo *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo* del paragrafo 4.8). L'associazione di bleomicina con le radiazioni o altri medicinali tossici per le mucose può incrementare l'ulcerazione delle mucose stesse.

Effetti collaterali a livello gastrointestinale, come nausea, vomito, perdita di appetito, perdita di peso e infiammazione delle mucose (mucosite, stomatite) si possono verificare principalmente con alte dosi. Possono essere utili i farmaci antiemetici. La stomatite è raramente grave e solitamente scompare dopo il completamento della terapia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

La maggior parte dei pazienti (fino al 50% dei pazienti) che ha ricevuto un trattamento completo con bleomicina ha sviluppato un danno cutaneo o alle mucose (vedere sottoparagrafo *Patologie gastrointestinali* del paragrafo 4.8). Questi effetti collaterali di solito insorgono nella seconda o terza settimana del trattamento e solitamente, anche se non sempre, regrediscono.

La dermatite flagellata è una forma di iperpigmentazione cutanea localizzata che si verifica nell'8-38% dei pazienti curati con bleomicina. Le lesioni sono dose dipendenti e si evidenziano come iperpigmentazione lineare che comporta prurito. Ispessimento, ipercheratosi, arrossamento, sensibilità e gonfiore della punta delle dita, eritema ed esantema essenzialmente su mani e piedi, strie, vesciche, cambiamenti/discolorazione delle unghie, gonfiore alla pressione di punti sensibili, come i gomiti, e alopecia sono raramente gravi e di solito scompaiono una volta terminata la terapia.

Sono stati segnalati casi di scleroderma in pazienti che avevano ricevuto bleomicina.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

A distanza di 2-6 ore dalla prima iniezione può apparire febbre (vedere *Disturbi del sistema immunitario* nel paragrafo 4.8). In caso di febbre continua, potrebbe rendersi necessario somministrare antipiretici. L'incidenza dell'insorgenza di febbre diminuisce con le iniezioni successive.

In seguito a somministrazione endovenosa o intracavità si può manifestare dolore nel punto dell'iniezione oppure nell'area interessata dal tumore.

Se la bleomicina viene utilizzata come parte di uno schema di chemioterapia con più farmaci, si raccomanda di tenere presente la tossicità della bleomicina nel selezionare gli altri farmaci citostatici con tossicità simile e scegliere le dosi.

Se vengono somministrati altri farmaci citostatici, potrebbero rendersi necessari modifiche e cambiamenti di dose.

In seguito a iniezioni endovenose di dosi superiori a quelle raccomandate, sono stati segnalati casi di reazioni acute con iperpiressia e collasso cardiorespiratorio.

Ipotensione, iperpiressia e casi di morte dovuti al medicinale sono riportati di rado in seguito a somministrazione intracavità della bleomicina.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

La reazione acuta in seguito a sovradosaggio consiste in ipotensione, febbre, aumento del polso e sintomi generali di shock.

Trattamento:

Il trattamento è sintomatico e deve essere accompagnato da un attento monitoraggio della funzione polmonare e dei parametri ematologici. Non esistono antidoti specifici.

In caso di complicazioni respiratorie, il paziente deve essere trattato con corticosteroidi e antibiotici ad ampio spettro. Di solito le reazioni a livello polmonare (fibrosi) dovute a sovradosaggio sono irreversibili, a meno che non vengano diagnosticate precocemente. La bleomicina non può essere dializzata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antibiotici citotossici. Codice ATC: L01DC 01.

La bleomicina appartiene al gruppo degli antibiotici citostatici: si tratta di una miscela di antibiotici glicopeptidici, basici, solubili in acqua, strutturalmente simili e dotati di un effetto citostatico. L'effetto della bleomicina si basa sul suo inserimento nei filamenti singoli o doppi del DNA, con conseguente rottura dei filamenti singoli e doppi che inibisce la divisione cellulare, la crescita e la sintesi del DNA. In misura minore, la bleomicina interviene anche nella sintesi dell'RNA e delle proteine. Il fattore principale di selettività dei tessuti da parte della bleomicina consiste nella differenza all'interno dell'inattività intercellulare. Le cellule nella fase G2 e M del ciclo cellulare sono le più sensibili. Tuttavia, nel corso degli ultimi dieci anni si sono accumulate sempre più prove che si riferiscono all'RNA come a un eventuale ulteriore target molecolare. Le cellule squamose, con il loro scarso grado di idrolisi della bleomicina, evidenziano un'elevata sensibilità nei suoi confronti. Nei tessuti sensibili, come pure nei normali tessuti neoplastici, si produrranno frequenti anomalie cromosomiche come frammentazione, rottura dei cromatidi e traslocazioni.

I tumori più differenziati di solito reagiscono meglio dei tumori anaplastici.

La degradazione enzimatica della bleomicina ha luogo principalmente nel plasma, nel fegato e in altri organi e in misura minore nella cute e nei polmoni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La bleomicina è somministrata per via parenterale. In seguito alla somministrazione intrapleurica o endoperitoneale, la bleomicina viene assorbita a livello sistemico. In seguito a somministrazione intrapleurica, il 45% circa viene assorbito nella circolazione sanguigna.

L'iniezione intramuscolare di 15×10^3 UI nell'uomo ha dato origine a concentrazioni plasmatiche massime pari a 1 UI/ml a distanza di 30 minuti dall'iniezione. L'iniezione endovenosa di 15×10^3 UI/m² nell'uomo ha dato origine a concentrazioni plasmatiche massime pari a 1-10 UI/ml.

L'infusione continua di 30×10^3 UI al di di bleomicina per 4-5 giorni ha dato origine a una concentrazione plasmatica media stabile pari a 1-3 UI/ml.

Distribuzione

In seguito a somministrazione parenterale, la bleomicina si distribuisce principalmente nella cute, nei polmoni, nei reni, nel peritoneo e nel sistema linfatico. Nel midollo osseo è presente solo in concentrazioni limitate. In presenza di meningi sane, la bleomicina non è in grado di attraversare la

barriera emato-encefalica. Il volume di distribuzione è di circa 17,5 l/m². La bleomicina attraversa la placenta.

Nel plasma la bleomicina si lega scarsamente alle plasma proteine.

Biotrasformazione

La biotrasformazione non è del tutto nota.

L'inattivazione della bleomicina ha luogo attraverso la degradazione enzimatica mediante l'idrolisi della bleomicina principalmente nel plasma, nel fegato e in altri organi e, in misura minore, nella cute e nei polmoni.

Escrezione

In seguito alla somministrazione endovenosa di un'iniezione in bolo, la clearance è rapida e l'eliminazione avviene in due fasi. Una breve fase iniziale ($t_{1/2\alpha}$; 24 min.) seguita da una seconda fase terminale più lunga ($t_{1/2\beta}$; 2-4 ore). In seguito all'iniezione endovenosa in bolo di 15×10^3 UI/m², la concentrazione plasmatica massima è 1-10 µg/ml. In seguito a infusione endovenosa continua, l'emivita di eliminazione può aumentare a circa 9 ore.

Circa 2/3 della quantità somministrata di bleomicina vengono escreti immutati nelle urine. La velocità di eliminazione è notevolmente influenzata dalla funzione renale.

Quando le dosi abituali vengono somministrate a pazienti con disturbi della funzione renale, le concentrazioni plasmatiche risultano estremamente elevate.

La bleomicina non viene dializzata bene.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In base alle proprietà farmacologiche, la bleomicina ha effetti mutageni, cancerogeni e teratogeni, che potrebbero essere dimostrati nei rispettivi sistemi sperimentali.

A livelli di esposizione clinicamente rilevanti nell'uomo sono attesi effetti mutageni.

Per quanto attiene alla tossicità riproduttiva, sono stati osservati vari effetti nel topo e nel ratto. Nel coniglio non sono stati osservati effetti teratogeni. Nel topo, le cellule riproduttive femminili sono risultate più sensibili agli effetti citotossici e mutageni della bleomicina rispetto alle cellule maschili.

Nell'uomo si sono osservate anomalie cromosomiche nelle cellule del midollo osseo. Non è noto il significato di tali anomalie per lo sviluppo dell'embrione/feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non applicabile.

6.2 Incompatibilità

Le soluzioni contenenti bleomicina non devono essere miscelate con soluzioni contenenti aminoacidi essenziali, riboflavina, acido ascorbico, desametasone, teofillina (aminofillina), furosemide, carindacillina, cefalotina sodica, terbutalina, idrocortisone, carbenicillina, nafcillina, benzilpenicillina, cefazolina, metotrexato e mitomicina, a causa delle incompatibilità chimiche, farmaceutiche o fisiche.

Sostanze di tipo sulfidrilico (per esempio il glutatione) annullano gli effetti della bleomicina.

Poiché forma agenti chelanti con i cationi bi- e trivalenti, la bleomicina non deve essere mescolata con soluzioni contenenti ioni di questo tipo (in particolare rame).

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti a eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La seguente stabilità è stata dimostrata in relazione al prodotto disciolto in sodio cloruro 0,9% per preparazioni iniettabili:

Dopo la ricostituzione nel flaconcino in concentrazioni pari a 15.000 - 1.500 UI/ml (Ph. Eur.) = 15-1,5 U/ml (USP), la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (15-25°C) oppure per 10 giorni in frigorifero (2-8°C).

Dopo la diluizione in sacche per infusione in concentrazioni pari a 75-15 UI/ml (Ph. Eur.) = 0,075-0,015 U/ml (USP), la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (15-25°C).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato subito, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e, normalmente, non devono superare le 24 ore a temperatura di 2-8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura:

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito e diluito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini da 10 ml di vetro incolore di tipo I, chiusi con tappi in gomma bromobutilica rivestiti da un sigillo in alluminio e con chiusura a scatto.

Confezioni: 1 flaconcino, 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso. Smaltire la parte inutilizzata.

Iniezione endovenosa

Sciogliere il contenuto del flaconcino in 5-10 ml di sodio cloruro 0,9%.

Infusione endovenosa

Sciogliere il contenuto del flaconcino in 200-1000 ml di sodio cloruro 0,9%.

Iniezione intramuscolare e sottocutanea

Sciogliere il contenuto del flaconcino in 1-5 ml di sodio cloruro 0,9%. In caso di dolore nella sede dell'iniezione può essere aggiunto un anestetico locale alla soluzione adatta per l'iniezione.

Somministrazione endoarteriosa

Procedere a un'infusione lenta con sodio cloruro 0,9%.

Somministrazione intrapleurica

Sciogliere 60 x 10³ UI di bleomicina in 100 ml di sodio cloruro 0,9%.

Iniezioni locali /intratumorali

Sciogliere la bleomicina in sodio cloruro 0,9% in concentrazioni di soluzione pari $1-3 \times 10^3$ UI/ml.

Sicurezza nella manipolazione

Adottare le consuete precauzioni per la preparazione e la somministrazione di farmaci citostatici. Per i procedimenti di smaltimento e le informazioni sulla sicurezza seguire le linee guida relative alla manipolazione sicura dei farmaci antineoplastici. La preparazione dovrà essere affidata a personale con formazione apposita. Le donne in gravidanza devono essere avvertite di evitare la manipolazione di agenti citotossici. La preparazione deve essere eseguita in situazioni asettiche e in una zona apposita. In tale zona è vietato fumare, mangiare e bere. Adottare misure protettive, come indossare guanti, mascherina, occhiali di sicurezza e altri indumenti protettivi. Si raccomanda l'uso di un modulo a flusso laminare (LAF). Durante la somministrazione indossare i guanti. Le procedure di smaltimento devono tener conto della natura citotossica della sostanza. Evitare il contatto diretto con la cute, gli occhi e le membrane mucose. In caso di contatto diretto, lavare completamente con acqua. Per la pulizia della cute è possibile usare sapone.

Escrementi e vomito devono essere manipolati con attenzione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – via Messina 38 – 20154 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

15000 UI/flaconcino polvere per soluzione iniettabile 1 flaconcino da 10 ml - AIC n. 039269016/M
15000 UI/flaconcino polvere per soluzione iniettabile 10 flaconcini da 10 ml - AIC n. 039269028/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

9 dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2013