

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bleomicina Accord 15.000 UI polvere per soluzione iniettabile/infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 15.000 unità internazionali (UI) di bleomicina (come bleomicina solfato).

Eccipiente con effetto noto:
ogni flaconcino contiene < 1 mmol di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile/infusione.

Liofilizzato da bianco a giallo chiaro.

pH: 4,5-6,0.

Osmolarità: 260-340 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bleomicina Accord è indicata per il trattamento di:

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

Bleomicina può essere usata come monoterapia, ma solitamente è somministrata in associazione con altri citostatici e/o radioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Avvertenza: 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 1.500 UI. Si raccomanda comunque di **non utilizzare** questa conversione perché può 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, endoarteriosa, sottocutanea o per instillazione intrapleurica. Occasionalmente può essere indicata l'iniezione locale direttamente nel tumore.

Posologia

Adulti

1) *Carcinoma a cellule squamose*

Iniezione intramuscolare o endovenosa di $10-15 \times 10^3$ UI/m² di superficie corporea (BSA), una o due volte a settimana, 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/die per 6-24 ore in 4-7 giorni consecutivi, a intervalli di 3-4 settimane.

2) *Linfomi maligni (Hodgkin e non Hodgkin)*

Per l'uso in monoterapia, l'iniezione intramuscolare o endovenosa è di $5-15 \times 10^3$ UI/m² BSA, una o due volte a settimana, fino a una dose totale di 225×10^3 UI. A causa del maggiore rischio di reazioni anafilattoidi, i pazienti con linfoma devono essere trattati con dosi inferiori (per esempio 2×10^3 UI) per le prime due applicazioni. Se nell'arco di 4 ore di osservazione non si verificano reazioni acute, si può seguire il normale programma di somministrazione.

3) *Carcinoma dei testicoli*

Iniezione intramuscolare o endovenosa di $10-15 \times 10^3$ UI/m² BSA, una o due volte a settimana, 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 BSA/die per 6-24 ore in 5-6 giorni consecutivi, a intervalli di 3-4 settimane.

4) *Effusione pleurica maligna*

Singola dose da 60×10^3 UI in 100 ml di soluzione fisiologica per via intrapleurica, che può essere ripetuta dopo 2-4 settimane, in base alla risposta.

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

Lo sviluppo di stomatite rappresenta la più utile traccia per la determinazione della tolleranza individuale alla massima dose. Una dose cumulativa totale di 400×10^3 UI (corrispondenti a 225×10^3 UI/m² BSA) non deve essere superata nei pazienti al di sotto dei 60 anni di età, a causa dell'aumentato rischio di tossicità polmonare in tutte le indicazioni. Nei pazienti affetti da linfoma la dose totale non deve essere superiore a 225×10^3 UI.

Nei casi di malattia di Hodgkin e dei tumori dei testicoli, il miglioramento avviene rapidamente e può essere osservato entro le due settimane. Se ciò non si verifica è improbabile che avvenga successivamente. I carcinomi a cellule squamose rispondono più lentamente. In alcuni casi possono essere necessarie fino a tre settimane prima che si osservi un miglioramento.

Popolazione anziana (dall'età di 60 anni)

La dose totale di bleomicina nei pazienti anziani deve essere ridotta secondo la seguente tabella:

Età in anni	Dose totale	Dose per settimana
80 e oltre	100×10^3 UI	15×10^3 UI
70-79	$150-200 \times 10^3$ UI	30×10^3 UI
60-69	$200-300 \times 10^3$ UI	$30-60 \times 10^3$ UI
Sotto i 60	400×10^3 UI	$30-60 \times 10^3$ UI

Popolazione pediatrica

Per quanto riguarda la somministrazione di bleomicina in pazienti pediatrici non c'è sufficiente esperienza. Finché non saranno disponibili maggiori informazioni, la somministrazione di bleomicina ai bambini va effettuata solo in casi eccezionali e in centri specializzati. Se la somministrazione è indicata come parte di un regime in associazione il dosaggio viene solitamente calcolato in base alla superficie corporea e aggiustato

per venire incontro alle esigenze individuali di ogni paziente. I protocolli e le linee guida specializzati attuali devono essere consultati per il regime di trattamento appropriato.

Danno renale

In caso di insufficienza renale, in particolare con clearance della creatinina <35 ml/min, l'eliminazione della bleomicina è ritardata. Non sono disponibili linee guida per specifici adeguamenti di dose per questo tipo di pazienti, ma si suggerisce quanto segue: i pazienti con danno renale moderato (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 aggiustamenti della dose in pazienti con una VFG superiore a 50 ml/minuto

Terapia in associazione

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

La dose di bleomicina in associazione con radioterapia deve essere ridotta perché il rischio di danno alle mucose risulta aumentato. L'aggiustamento della dose può essere richiesto anche quando la bleomicina è usata in associazione con la chemioterapia.

Dettagli sui regimi di trattamento applicati per certe indicazioni possono essere trovati in letteratura.

Modo di somministrazione

Modo di somministrazione e preparazione della soluzione iniettabile/infusione (vedere anche il paragrafo 6.6)

N.B.: l'intero contenuto di un flaconcino (15.000 UI) deve essere disciolto nell'appropriata quantità di solvente per la preparazione della soluzione. La quantità delle unità richieste per il trattamento è quindi prelevata da questa soluzione.

Iniezione intramuscolare

Disciogliere il contenuto di un flaconcino in 1-5 ml di soluzione fisiologica salina. Dal momento che ripetute iniezioni i.m. nello stesso sito possono causare disagio locale, si raccomanda di cambiare sito di iniezione regolarmente. In caso di eccessivo disagio locale, può essere aggiunto un anestetico locale alla soluzione iniettabile, ad es. 1,5-2 ml di lidocaina cloridrato all'1%.

Iniezione endovena

Disciogliere il contenuto di un flaconcino in 5-10 ml di soluzione fisiologica salina e iniettare lentamente nell'arco di 5-10 minuti. Iniezioni in bolo veloci devono essere evitate, perché portano a elevate concentrazioni nel plasma intrapolmonare, aumentando il rischio di danno polmonare.

Infusione endovena

Disciogliere il contenuto di un flaconcino in 200-1.000 ml di soluzione fisiologica salina.

Iniezione endoarteriosa

Disciogliere il contenuto di un flaconcino di bleomicina in almeno 5 ml di soluzione fisiologica infusione e iniettare nell'arco di 5-10 minuti.

Infusione endoarteriosa

Disciogliere la bleomicina in 200-1.000 ml di soluzione fisiologica salina. L'infusione può essere somministrata nell'intervallo da poche ore a un certo numero di giorni. Per prevenire la trombosi al sito d'iniezione si può aggiungere eparina, specialmente se l'infusione viene somministrata nell'arco di un periodo più lungo.

L'iniezione o l'infusione in un'arteria che irrorava il tumore tende a mostrare una efficacia più elevata rispetto ad altre vie di somministrazione sistemica. Gli effetti tossici sono gli stessi riscontrati con l'iniezione o l'infusione endovenosa.

Iniezione sottocutanea

Disciogliere il contenuto di un flaconcino in massimo 5 ml di soluzione fisiologica salina. L'assorbimento a seguito di iniezione sottocutanea è ritardato e può somigliare a una lenta infusione e.v.; questa forma di somministrazione viene usata raramente. Evitare con cura un'iniezione intradematica.

Iniezione intratumorale

La bleomicina è disciolta in soluzione fisiologica salina, ottenendo una concentrazione pari a $1-3 \times 10^3$ UI/ml; quindi la soluzione viene iniettata dentro il tumore e nel tessuto circostante.

Instillazione intrapleurica

Dopo il drenaggio della cavità pleurica, la bleomicina viene disciolta in 100 ml di soluzione fisiologica salina e instillata tramite una cannula o un catetere drenante. La cannula o il catetere vengono quindi rimossi. Per assicurare la distribuzione uniforme di bleomicina nella cavità sierosa, la posizione del paziente deve essere modificata ogni 5 minuti, nell'intervallo di 20 minuti. Poiché circa il 45% di bleomicina viene assorbito, questa percentuale dovrà essere tenuta presente per la definizione della dose totale (superficie corporea, funzione renale, funzione polmonare).

La somministrazione perivascolare di bleomicina non richiede di solito nessuna specifica misura. Nel dubbio (soluzione fortemente concentrata, tessuto sclerotico, ecc.), può essere eseguita la perfusione con soluzione fisiologica salina.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Atassia telangiectasia
- Infezione polmonare, funzione polmonare gravemente compromessa o una storia di danno polmonare causato dalla bleomicina.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti trattati con la bleomicina devono essere monitorati attentamente da oncologi con esperienza.

Una valutazione rischio/beneficio molto rigorosa deve essere eseguita a seguito di radioterapia al polmone o mediastinica.

La bleomicina deve essere usata con estrema cautela e a dosi ridotte nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Una contraccezione affidabile deve essere assicurata durante la terapia e fino a 6 mesi dopo l'interruzione, a causa dei possibili effetti mutageni di bleomicina sulle cellule germinali maschili e femminili.

Reazioni polmonari

Durante il trattamento con la bleomicina i pazienti devono essere monitorati attentamente per ogni segno di disfunzione polmonare.

Le reazioni polmonari sono gli effetti indesiderati più gravi e sono riscontrati nel 10% dei pazienti trattati, durante o dopo la fine del ciclo di trattamento. La forma più comune è la polmonite interstiziale. Se tale condizione non viene riconosciuta e trattata tempestivamente, può progredire a fibrosi polmonare. Circa l'1% dei pazienti trattati sono morti in conseguenza della fibrosi polmonare.

I pazienti sottoposti al trattamento con la bleomicina devono eseguire settimanalmente una radiografia del torace. Queste vanno continuate fino a 4 settimane dopo il completamento di un ciclo di trattamento e i pazienti devono essere mantenuti sotto osservazione medica per circa 2 mesi. In caso di concomitante radioterapia al torace, uno studio o una radiografia al torace devono essere effettuati più frequentemente.

Il test di funzionalità polmonare con ossigeno al 100% non deve essere eseguito in pazienti che sono stati trattati con la bleomicina. In alternativa, si raccomandano test di funzionalità polmonare con meno del 21% di ossigeno. L'analisi mensile della diffusione del monossido di carbonio e della capacità vitale polmonare

può essere pianificata. L'esame della funzione polmonare, in particolare la misurazione della diffusione del monossido di carbonio e della capacità vitale polmonare, spesso rende possibile una diagnosi precoce di tossicità dei polmoni.

La tossicità polmonare è sia dose che età dipendente, verificandosi più frequentemente nei pazienti oltre i 70 anni di età e nei pazienti che hanno ricevuto una dose totale di più di 400 unità. E' significativamente aumentata dalla irradiazione toracica e dall'iperossia durante l'anestesia chirurgica.

Tossicità polmonare è stata osservata anche in occasione di pazienti giovani che ricevevano basse dosi.

Nei polmoni si verificano modifiche vascolari che portano alla parziale distruzione dell'elasticità della parete del vaso. Il sintomo precoce del danno polmonare causato dalla bleomicina è la dispnea. Rantoli deboli sono il segno precoce. Qualora si notino modifiche polmonari il trattamento con la bleomicina deve essere interrotto fino a quando non si determini se sono causati dal medicinale. Il paziente deve essere trattato con antibiotici ad ampio spettro e corticosteroidi.

Se si verificano dispnea, crepitii basali oppure infiltrati polmonari non chiaramente attribuibili alla neoplasia o alla concomitante malattia polmonare, la somministrazione di bleomicina va interrotta immediatamente e il paziente trattato con un corticosteroide e antibiotici ad ampio spettro. Concentrazioni di ossigeno elevate devono essere usate con cautela. In caso di danno polmonare in seguito alla somministrazione di bleomicina, sospendere la terapia con la bleomicina (vedere paragrafo 4.3).

Sebbene la tossicità polmonare di bleomicina sembri essere dose dipendente al superamento di una dose cumulativa di 400 unità (corrispondente a circa 225 unità/m² BSA), si può avere tossicità anche con dosi più basse, in particolare in pazienti anziani, in pazienti con funzione renale compromessa, con sofferenza polmonare preesistente, sottoposti a una precedente o concomitante radioterapia toracica e in pazienti che richiedono ossigeno-terapia. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente e, sulla base dell'osservazione clinica del paziente, la dose di bleomicina ridotta o l'intervallo di dose prolungato. La bleomicina deve essere utilizzata con estrema cautela nei pazienti con tumore al polmone in quanto questi pazienti mostrano un'incidenza aumentata di tossicità polmonare.

Poiché i 2/3 della dose somministrata di bleomicina vengono escreti immutati nelle urine, la funzionalità renale ha un effetto maggiore sul tasso di escrezione. Quando vengono somministrate le solite dosi ai pazienti con patologie della funzionalità renale le concentrazioni plasmatiche sono significativamente elevate.

Altre condizioni cliniche che richiedono cautela includono i pazienti con grave sofferenza cardiaca o grave disfunzione epatica, perché la tossicità può essere aumentata, e i pazienti affetti da varicella in quanto possono verificarsi disfunzioni sistemiche fatali.

Reazioni idiosincrasiche/ipersensibilità

Reazioni idiosincrasiche, clinicamente simili all'anafilassi, sono state segnalate in circa l'1% dei pazienti affetti da linfoma trattati con bleomicina. La reazione può essere immediata o ritardata di qualche ora e di solito si verifica dopo la prima o la seconda dose. Comporta ipotensione, confusione, febbre, brividi, dispnea e stridore inspiratorio. Il trattamento è sintomatico e comprende l'espansione del volume, farmaci vasopressori, antistaminici e corticosteroidi.

I pazienti devono inizialmente ricevere una dose test di 1-2 unità a causa del rischio di una reazione anafilattica (nell'1% dei pazienti con linfoma, in accordo con la letteratura). Se non si verifica una reazione acuta, la dose piena può essere somministrata.

Varie

E' stata segnalata tossicità vascolare a seguito dell'utilizzo di bleomicina, in particolare in associazione con altri farmaci antineoplastici. Gli eventi sono clinicamente eterogenei e includono infarto del miocardio, danni cerebrovascolari, microangiopatie trombotiche, ad es. sindrome uremica emolitica e vasculite celebrale.

Negli adulti e negli adolescenti capaci di riprodursi, devono essere presi in considerazione gli effetti sulle gonadi sessuali.

Come altri principi attivi citotossici la bleomicina può innescare la sindrome da lisi tumorale nei pazienti con tumori a rapida crescita. Un trattamento di supporto appropriato e misure farmacologiche potrebbero prevenire o alleviare tali complicazioni.

I pazienti con valori di clearance di creatinina minori di 50 ml/min devono essere trattati con cautela e la loro funzionalità renale deve essere monitorata attentamente durante la somministrazione di bleomicina. In questi pazienti potrebbero essere richieste dosi di bleomicina inferiori rispetto a quelle per pazienti con funzionalità renale normale (vedere paragrafo 4.2).

Somministrazione endovena

Può verificarsi dolore vascolare, quindi, è importante prestare la dovuta attenzione alla concentrazione dell'iniezione e alla velocità di somministrazione. Somministrare per endovena il più lentamente possibile.

Somministrazione intramuscolare

Le ripetute iniezioni nello stesso sito e nei siti innervati vanno evitate, in particolare se somministrate ai bambini. Qualora l'inserimento dell'ago evochi un dolore intenso o del sangue refluisce nella siringa, eliminare immediatamente la siringa e iniettare in un sito diverso.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Chemioterapia in associazione

Qualora la bleomicina venga usata nella chemioterapia in associazione, la sua tossicità deve essere presa in considerazione per la selezione e la dose degli altri farmaci con uno spettro di tossicità simile.

E' stato segnalato un aumentato rischio di tossicità polmonare durante la concomitante somministrazione di altri farmaci aventi tossicità polmonare, ad es. BCNU, mitomicina, ciclofosfamide, metotressato e gemcitabina. La tossicità polmonare di bleomicina è potenziata dal trattamento associato, in particolare, con cisplatino. Una speciale attenzione deve quindi essere prestata con questa associazione. I dati di letteratura indicano che il cisplatino deve essere somministrato solo dopo la bleomicina.

Nei pazienti con tumori ai testicoli trattati con un'associazione di bleomicina e alcaloidi della vinca, fenomeni simil-Raynaud sono stati segnalati con ischemia acrale che porta alla necrosi delle parti periferiche del corpo (dita della mano, dita del piede, punta del naso).

Nei pazienti che hanno ricevuto una terapia in associazione con cisplatino, vinblastina e bleomicina, è stata osservata una correlazione positiva tra GFR (tasso di filtrazione glomerulare) e funzionalità polmonare. La bleomicina deve pertanto essere utilizzata con cautela nei pazienti con grave danno renale. In un altro studio è stato dimostrato che dosi crescenti di cisplatino erano associate con una riduzione della clearance di creatinina e quindi dell'eliminazione di bleomicina.

Radioterapia:

Una radioterapia del torace pregressa o in corso contribuisce significativamente ad aumentare la frequenza e la gravità della tossicità polmonare.

Una radioterapia della testa o del collo pregressa o in corso è un fattore che aumenta la stomatite e il deteriorarsi della stomatite angolare. Ciò potrebbe causare l'infiammazione della mucosa faringo-laringea che porta di rado a raucedine.

Concentrazione di ossigeno

A causa del potenziale della bleomicina di sensibilizzazione del tessuto polmonare, la tossicità polmonare aumenta se la bleomicina viene somministrata nel corso di interventi chirurgici che coinvolgono il

rifornimento di ossigeno. La concentrazione di ossigeno inspiratorio deve quindi essere ridotta nel corso dell'intervento e nel decorso post-operatorio.

Fattore di stimolazione delle colonie di granulociti (GCSF)

La crescita del numero di granulociti neutrofili e la stimolazione della capacità di generare radicali liberi dell'ossigeno, a seguito della somministrazione di GCSF, può potenziare il danno polmonare.

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 della 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.

Clozapina

L'uso concomitante di bleomicina con la clozapina deve essere evitato a causa di un incrementato rischio di agranulocitosi.

Antibiotici

L'efficacia batteriostatica di gentamicina, amikacina e ticarcillina potrebbe essere ridotta.

Ciclosporina, tacrolimus

Esiste la possibilità di eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione.

Vaccini vivi

La somministrazione di vaccini vivi può portare a infezioni gravi o rischiose per la vita nei pazienti il cui sistema immunitario è indebolito dagli agenti chemioterapici, compresa la bleomicina. La vaccinazione con vaccini vivi deve essere evitata nei pazienti che ricevono la bleomicina. Usare un vaccino attenuato quando è disponibile (poliomielite). La vaccinazione con il vaccino per la febbre gialla ha comportato infezioni gravi e fatali quando usata in associazione con farmaci chemioterapici immunosoppressori. Il rischio è aumentato nei soggetti che sono già immunodepressi dalla loro patologia di base. Tale associazione non va utilizzata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili sufficienti dati sull'uso di bleomicina nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi sugli animali e dell'efficacia farmacologica del prodotto, c'è un potenziale rischio di anomalie embrio-fetali. La bleomicina è capace di attraversare la placenta.

La bleomicina non deve essere quindi utilizzata durante la gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario, in particolare durante il primo trimestre.

Se durante il trattamento dovesse rimanere incinta, la paziente deve essere informata sui rischi per il nascituro e monitorata attentamente. Va considerato il ricorso alla consulenza genetica.

Donne in età fertile/contraccezione nei maschi e nelle femmine

Sia i pazienti uomini che le pazienti donne devono prendere adeguate misure contraccettive fino a tre mesi dopo l'interruzione della terapia.

La consulenza genetica è anche raccomandata per i pazienti che desiderano avere dei figli dopo la terapia.

A causa della possibilità di infertilità irreversibile a seguito di terapia con la bleomicina, prima del trattamento deve essere richiesto un consiglio sulla conservazione dello sperma.

Allattamento

Non è noto se la bleomicina o i metaboliti sono escreti nel latte materno. Considerati i possibili effetti molto dannosi sul neonato, l'allattamento al seno è controindicato durante il trattamento con la bleomicina.

Fertilità

La terapia con bleomicina può causare infertilità irreversibile.

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

Eventuali effetti indesiderati della chemioterapia con la bleomicina, ad es. nausea e vomito, possono indirettamente ripercuotersi sull'abilità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Come la maggior parte dei farmaci citostatici, la bleomicina può causare un effetto tossico sia immediato che ritardato. La comparsa della febbre nel giorno dell'iniezione è la reazione più precoce. Le reazioni avverse più frequentemente osservate in 1.613 pazienti ricevuti la bleomicina sono state manifestazioni polmonari quali polmonite interstiziale o fibrosi polmonare (10,2%), sclerosi della cute, pigmentazione (40,6%), febbre e brividi (39,8%), alopecia (29,5%), anoressia e diminuzione di peso (28,7%), malessere generale (16,0%), nausea e vomito (14,6%), stomatite (13,3%) e modifiche nelle unghie (11,2%). Occasionalmente sono state osservate anche dolore nel sito dell'iniezione e nell'area del tumore.

Altri effetti indesiderati sporadici includono l'ipotensione e la tromboflebite locale, a seguito d'iniezione endovenosa.

Sono stati segnalati anche casi di sindrome di Raynaud, sia nell'uso di bleomicina in monoterapia che nella terapia in associazione.

b. Tabella delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi durante il trattamento con la bleomicina.

Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), molto raro ($< 1/10,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione organo-sistemica	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1,000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$	Molto raro $< 1/10,000$	Non nota
Infezioni e infestazioni						Sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico			Mielosoppressione, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia, Emorragia	Stato febbrile, Neutropenia		Pancitopenia, Anemia
Disturbi del sistema immunitario		Anafilassi, Ipersensibilità, Reazioni idiosincrasiche al farmaco				
Disturbi del sistema nervoso		Mal di testa	Vertigini, Confusione			
Patologie cardiache				Infarto miocardico,		

				Pericardite, Dolore al petto		
Patologie vascolari			Ipotensione	Infarto cerebrale, Microangiopatie trombotiche, Sindrome uremica emolitica, Vasculite cerebrale, Sindrome di Raynaud, Trombosi arteriosa, Trombosi venosa profonda		Ischemia digitale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite interstiziale, Fibrosi polmonare, Dispnea	Sindrome da distress respiratorio acuta (ARDS), Insufficienza polmonare, Embolismo polmonare				
Patologie gastrointestinale	Anoressia, Perdita di peso, Nausea, Vomito, Mucosite, Stomatite		Stomatite angolare, Diarrea			
Patologie epatobiliari				Compromissione epatica		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema, Prurito, Strie, Vesciche, Iperpigmentazio ne, Sensibilità e gonfiore delle punta delle dita, Ipercheratosi, Perdita di capelli	Esantema, Orticaria, Arrossamento della pelle, Indurimento, Edema, Dermatite	Deformazione e alterazione del colore delle unghie, Formazione di bolle ai punti di pressione	Sclerodermia		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore muscolare e articolare			
Patologie renali e urinarie			Oliguria, Disuria, Poliuria,			

			Ritenzione urinaria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre, Brividi, Malessere	Dolore nell'area del tumore, Flebite, Ipertrafia della parete della vena e costrizione dell'accesso venoso (con somministrazione e.v.), Indurimento (con somministrazione i.m. o locale)		Sindrome di lisi tumorale

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

La febbre e i brividi possono comparire dopo un intervallo di 45 ore o superiore a seguito della somministrazione di questo medicinale. A causa della relazione dose-risposta esistente tra la febbre e la dose a un determinato momento, se la febbre è grave, devono essere prese delle misure appropriate, quali la somministrazione di dosi ridotte a intervalli più corti o di farmaci antistaminici e antipiretici prima e/o dopo la somministrazione di questo medicinale.

Se si verificano effetti indesiderati cutanei nei pazienti affetti da AIDS, il trattamento deve essere interrotto e non ripreso. Le lesioni cutanee o mucosali sono gli effetti indesiderati più comuni e vengono osservati fino al 50% dei pazienti trattati. Queste comprendono indurimento, eritema, prurito, eruzioni, strie, ulcerazione, vesciche, iperpigmentazione, sensibilità e gonfiore delle punte delle dita, ipercheratosi, modifiche alle unghie, la formazione di bolle nei punti di pressione quali i gomiti, perdita di capelli e stomatite.

Le ulcere mucosali sembrano essere aggravate dall'associazione della bleomicina con la radioterapia o con altri farmaci tossici per le membrane mucose. La tossicità cutanea si verifica a uno stadio relativamente avanzato ed è correlata alla dose totale; appare solitamente nella seconda e terza settimana dopo la somministrazione di 150-200 unità di bleomicina.

Gli effetti indesiderati gastrointestinali quali nausea e vomito sono possibili ma osservati più frequentemente nei regimi a dosi elevate. Gli antiemetici possono aiutare. La perdita di appetito e di peso sono comuni e possono continuare per un lungo periodo dopo l'interruzione del trattamento.

Midollo osseo

La bleomicina non sembra avere nessuna significativa proprietà depressiva sul midollo osseo. La trombocitopenia che si verifica durante il trattamento con la bleomicina non è stata attribuita alla riduzione nella produzione delle piastrine quanto piuttosto all'incremento della loro distruzione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico. E' praticamente impossibile eliminare la bleomicina dal corpo tramite la dialisi.

La reazione acuta a seguito di un sovradosaggio prevede ipotensione, febbre, tachicardia e shock generalizzato.

Il trattamento è esclusivamente sintomatico. Nel caso di complicazioni respiratorie, il paziente deve essere trattato con un corticosteroide e un antibiotico ad ampio spettro. Di solito la reazione polmonare a un sovradosaggio (fibrosi) non è reversibile, a meno che non venga diagnosticata a uno stadio precoce.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antibiotici citotossici e sostanze correlate
Codice ATC: L01DC01.

La bleomicina è una miscela di antibiotici glicopeptidici, basici, solubili in acqua, con attività citotossica. La bleomicina agisce interagendo con il DNA (acido desossiribonucleico) sia a singolo che a doppio filamento, portando alla sua rottura e quindi di conseguenza all'inibizione della divisione cellulare, della crescita e della 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 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.

La bleomicina può essere pirogena. Causa una lieve o nessuna tossicità del midollo osseo e nessuna immunosoppressione.

La bleomicina può essere usata da sola o in associazione con radioterapia o altri farmaci citotossici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La bleomicina è assorbita oralmente in misura molto limitata. L'iniezione endovenosa in bolo di 15×10^3 UI/m² BSA ha dato origine a concentrazioni plasmatiche massime pari a 1-10 UI/ml a distanza di circa 10 minuti. L'iniezione intramuscolare di 15×10^3 UI ha dato origine a concentrazioni plasmatiche massime pari a circa 1 UI/ml a distanza di 30 minuti. L'infusione continua di 30×10^3 UI di bleomicina per 4-5 giorni ha dato origine a una concentrazione plasmatica media stabile pari a 1-3 UI/ml.

La bleomicina è assorbita sistematicamente a seguito di una somministrazione intrapleurica o intraperitoneale. Dopo la somministrazione intrapleurica, circa il 45% della dose viene assorbito nella circolazione.

Distribuzione

La bleomicina si distribuisce rapidamente nei tessuti, con la più alta concentrazione che si accumula nella cute, nei polmoni, nel peritoneo e nei linfonodi. Nel midollo osseo è presente solo in concentrazioni limitate. La bleomicina non è riscontrabile nel fluido cerebrospinale a seguito d'iniezione endovenosa. La bleomicina attraversa la barriera placentare. Il volume di distribuzione apparente (V_d)_β è di circa 0,27 +/- 0,09 L/kg. La bleomicina si lega scarsamente alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

L'inattivazione della bleomicina avviene mediante le idrolasi, che sono state rilevate nel plasma, nel fegato, nella milza, nell'intestino e nel midollo osseo. Al contrario, l'attività enzimatica delle idrolasi è bassa nella cute e nei polmoni.

Eliminazione

In seguito alla somministrazione endovenosa di un'iniezione in bolo, l'emivita di eliminazione ($t_{1/2\beta}$) è di circa 3 ore. 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 a infusione endovenosa continua, l'emivita di eliminazione può aumentare a 9 ore. La clearance plasmatica sistemica (Cl_s) è di circa 1,1 ml/min/kg di peso

corporeo. Circa 2/3 della dose somministrata vengono escreti immutati nelle urine, probabilmente per filtrazione glomerulare.

A seguito di un'iniezione e.v. o i.m., circa il 50 % del principio attivo viene recuperato nelle urine. Il tempo di emivita è considerevolmente prolungato nei pazienti con funzionalità renale compromessa, nella misura in cui vengono richieste riduzioni della dose. Con una clearance della creatinina di 35 ml/min, l'escrezione renale si riduce sotto il 20% con il rischio di aumentati livelli plasmatici. Osservazioni precedenti indicano che la bleomicina è difficile da dializzare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli esperimenti sugli animali hanno dimostrato le proprietà teratogene, mutagene e cancerogene della bleomicina.

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

Riguardo la tossicità riproduttiva, diversi effetti sono stati osservati nei topi e nei ratti. Nei conigli non è stata osservata teratogenicità. Nel topo, le cellule riproduttive femminili erano più sensibili agli effetti citotossici e mutageni di bleomicina rispetto alle cellule maschili.

Anomalie cromosomiche sono state osservate nelle cellule umane del midollo osseo. Il significato di ciò per lo sviluppo embrio-fetale negli uomini non è noto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

La bleomicina non deve essere miscelata con soluzioni di aminoacidi essenziali, riboflavina, acido ascorbico, desametasone, aminofillina, benzilpenicillina, carbenicillina, cefalotina, cefalozina, diazepam, furosemide, glutatione, perossido di idrogeno, idrocortisone sodio succinato, metotressato, mitomicina, nafcillina, penicillina G, sostanze contenenti gruppi sulfidrilici, terbutalina o tioli. poichè la bleomicina forma agenti chelanti con cationi bi- e trivalenti non deve essere miscelata con soluzioni contenenti tali ioni (in particolare, rame).

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

6.3 Periodo di validità

2 anni

Il prodotto ricostituito/diluito deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione/diluizione del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino tubulare in vetro trasparente di tipo I da 6 ml, con tappo in gomma bromobutilica e capsula di chiusura flip-off in alluminio.

Confezioni da 1, 10 e 100 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo uso singolo, la soluzione ricostituita è una soluzione giallo chiaro trasparente. Ogni soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

Manipolazione sicura:

Le linee guida generali sulla manipolazione sicura dei prodotti medicinali citotossici devono essere rispettate. Precauzioni appropriate devono essere prese per evitare il contatto con la pelle, le membrane mucose e gli occhi. In caso di contaminazione, le parti interessate devono essere lavate accuratamente con l'acqua.

L'urina prodotta fino a 72 ore dopo la somministrazione di bleomicina deve essere manipolata indossando indumenti protettivi.

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

Istruzioni per la preparazione della soluzione iniettabile/infusione:

L'intero contenuto del flaconcino (15 x 10³ UI) deve essere disciolto nell'appropriata quantità di solvente per la preparazione della soluzione. La quantità di UI richieste per il trattamento è quindi prelevata da questa soluzione.

Iniezione intramuscolare

Disciogliere il contenuto del flaconcino in 1-5 ml di soluzione fisiologica salina. In caso eccessivo disagio locale, può essere aggiunto un anestetico locale alla soluzione iniettabile, ad es. 1,5-2 ml di lidocaina cloridrato all'1%.

Iniezione endovena

Disciogliere il contenuto di un flaconcino in 5-10 ml di soluzione fisiologica salina.

Infusione endovena

Disciogliere il contenuto di un flaconcino in 200-1.000 ml di soluzione fisiologica salina.

Iniezione endoarteriosa

Disciogliere il contenuto di un flaconcino di bleomicina in almeno 5 ml di soluzione fisiologica salina.

Infusione endoarteriosa

Disciogliere la bleomicina in 200-1.000 ml di soluzione fisiologica salina. Per prevenire la trombosi al sito d'iniezione si può aggiungere eparina, specialmente se l'infusione viene somministrata nell'arco di un periodo più lungo.

Iniezione sottocutanea

Disciogliere il contenuto di un flaconcino in massimo 5 ml di soluzione fisiologica salina. L'assorbimento a seguito di iniezione sottocutanea è ritardato e potrebbe somigliare a una lenta infusione e.v.; questa forma di somministrazione viene usata raramente. Evitare con cura un'iniezione intrademica.

Instillazione intrapleurica

Dopo il drenaggio della cavità pleurica, la bleomicina viene disciolta in 100 ml di soluzione fisiologica salina e instillata tramite una cannula o un catetere drenante. La cannula o il catetere vengono quindi rimossi. Per

assicurare la distribuzione uniforme di bleomicina nella cavità sierosa, la posizione del paziente deve essere modificata ogni 5 minuti, nell'intervallo di 20 minuti.

Iniezione intratumorale

La bleomicina è disciolta in soluzione fisiologica salina, ottenendo una concentrazione pari a $1-3 \times 10^3$ UI/ml.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House 319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex
HA1 4HF
Regno Unito

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

044219018 - "15000 UI POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE/INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO

044219020 - "15000 UI POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE/INFUSIONE" 10 FLACONCINI IN VETRO

044219032 - "15000 UI POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE/INFUSIONE" 100 FLACONCINI IN VETRO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO