

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BLEOPRIM 15 mg polvere per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene:

*Principio attivo:* bleomicina solfato 15 mg (15.000 U.I.)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento chemioterapico delle attività metaplastiche di alcuni tessuti, fra i quali in particolare gli epitelii malpighiani ad alta cheratinizzazione.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

E' strettamente individuale, poiché dipende dalla forma clinica in atto, nonché dalla sensibilità e dalla reattività del paziente, a loro volta in parte condizionate dalla situazione organica complessiva, dalla taglia corporea e dall'età. A puro titolo orientativo - salvo gli indispensabili adattamenti caso per caso - può essere suggerito di somministrare da 5 a 15 mg di bleomicina al dì, due volte alla settimana, fino a raggiungere una posologia complessiva media di 150-300 mg. La successione dei cicli (in ordine al loro numero e al lasso di tempo intercorrente fra ciascun ciclo) potrà essere stabilita solo in base ai risultati conseguiti, all'andamento clinico ed alla comparsa di eventuali effetti indesiderati. Lo stesso criterio regola l'attuazione della terapia di mantenimento che - indicativamente - può essere consigliata sulla base di 10-15 mg di bleomicina ogni 8-15 giorni.

#### POPOLAZIONI SPECIALI

##### *Insufficienza renale*

Sono disponibili dati limitati in questa popolazioni di pazienti. Nei pazienti con valori della creatinina inferiori a 50 ml/min sono raccomandate le seguenti riduzione del dosaggio:

Clearance della creatinina (CrCL) (mL/min)	Dose di bleomicina (%)
50 e superiore	100
da 40 a 50	70
da 30 a 40	60
da 20 a 30	55
da 10 a 20	45
da 5 a 10	40

### *Modo di somministrazione*

Bleomicina è idrosolubile e quindi può essere disciolta usando la comune soluzione fisiologica. Essa può venir somministrata a seconda dei casi:

- *per via intramuscolare*: usando 5 ml di solvente (cui può essere eventualmente aggiunta della lidocaina);

- *per via endovenosa*: usando 5-20 ml di solvente ed adottando i comuni accorgimenti iniettorii.

- *per via intraarteriosa*: usando 5-20 ml di solvente per disciogliere il prodotto, che deve essere quindi introdotto nel flacone contenente il liquido perfusore. La bleomicina può essere iniettata localmente in corrispondenza della zona in attività metaplastica e può anche essere usata topicamente, imbibendo un adatto tampone, che viene applicato in sito con modalità scelte caso per caso.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità alla bleomicina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La bleomicina è controindicata in pazienti:

- con una reazione idiosincratca alla bleomicina,
- con grave insufficienza respiratoria,
- in gravidanza e allattamento.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Somministrare con cautela a soggetti con insufficienza renale e/o con manifestazioni di insufficienza respiratoria. La funzionalità respiratoria deve essere sorvegliata in tutti i pazienti; occorre pertanto controllare regolarmente il paziente con radiografie in serie del torace e interrompere il trattamento qualora compaiano manifestazioni patologiche.

Un buon metodo per scoprire precocemente le eventuali alterazioni è la sistematica indagine della funzionalità respiratoria, (C.V.; V.E.M.S.; pCO<sub>2</sub>; pO<sub>2</sub>; pH del sangue, ecc.). Questi esami servono anche - se comparati a quelli eseguiti in precedenza - per valutare ad ogni ciclo successivo sia la possibilità di riprendere BLEOPRIM, sia la posologia più adeguata al caso per non provocare queste reazioni.

Per il rischio di reazioni anafilattiche i pazienti con linfoma devono ricevere inizialmente basse dosi del farmaco. Lo stesso dicasi per pazienti anziani.

Il prodotto, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunodepressori, ha dimostrato proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

In caso di microangiopatia trombotica (inclusa la sindrome emolitica uremica) la terapia con BLEOPRIM deve essere sospesa immediatamente ed è necessario un trattamento immediato. (Vedere paragrafo Effetti indesiderati)

Sono state segnalate leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica in pazienti che hanno ricevuto un trattamento concomitante con bleomicina e altri agenti antineoplastici.

#### Patologie del sistema immunitario

In caso di reazioni di ipersensibilità (come gravi reazioni allergiche e reazioni anafilattoidi), o idiosincratice al medicinale, la terapia con BLEOPRIM, deve

essere sospesa immediatamente, poiché questi eventi possono essere potenzialmente fatali. (Vedere paragrafo Effetti indesiderati)

#### Patologie polmonari

BLEOPRIM deve essere usato con cautela in pazienti con infezione polmonare o con pregressa compromissione della funzionalità polmonare e in pazienti che sono stati sottoposti a radioterapia, in particolare al torace. La tossicità polmonare indotta da BLEOPRIM è dose correlata. La tossicità polmonare è la tossicità dose limitante di BLEOPRIM.

Il rischio di tossicità polmonare fatale è aumentato negli anziani (pazienti con età superiore ai 70 anni) e in pazienti con insufficienza renale; il rischio è inoltre aumentato in pazienti che hanno ricevuto dosi più alte rispetto a quelle raccomandate o in pazienti che ricevono basse dosi cumulative, irradiazioni polmonari concomitanti o pregresse, iperossia durante l'anestesia chirurgica, chemioterapia concomitante. È necessario uno stretto monitoraggio della funzione polmonare in modo tale da rendere possibile una eventuale diagnosi precoce di tossicità dei polmoni. Nel caso di complicanze polmonari (per esempio dispnea, tosse secca) la terapia con BLEOPRIM deve essere sospesa, e somministrato un appropriato trattamento (vedere paragrafo Effetti indesiderati).

#### Patologie gastrointestinali

Sintomi di patologie gastrointestinali (come nausea, vomito, perdita di appetito, perdita di peso e infiammazioni delle mucose come stomatiti e mucositi) possono essere una manifestazione precoce di una grave tossicità gastrointestinale. (Vedere paragrafo Effetti indesiderati).

#### Insufficienza renale

BLEOPRIM deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza renale (valori della clearance della creatinina inferiori a 50 mL/min). Quando necessario sono raccomandati un attento monitoraggio della funzione renale e un aggiustamento della dose (vedere i paragrafi Posologia e modo di somministrazione e Avvertenze speciali e precauzioni di impiego (patologie polmonari)).

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

BLEOPRIM può indurre tossicità cutanea, compresa la dermatite flagellata, che può evolvere in eruzioni cutanee tossiche. Potrebbe rendersi necessario posticipare o interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

#### Patologie vascolari

Sono stati riportati casi di tromboembolie arteriose (come infarto del miocardio e stroke ischemico) e casi di tromboembolie venose (come trombosi venosa profonda, embolia polmonare), in taluni casi fatali, in pazienti trattati con BLEOPRIM di solito in associazione con altri agenti antineoplastici. I pazienti devono essere istruiti a contattare immediatamente il medico in caso si manifestino sintomi di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.8).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Nessuna incompatibilità o interazione con corticosteroidi, antibiotici, ipertensivi, indometacina e prednisolone. La bleomicina diminuisce l'attività del metotressato ed è potenziata dalla vincristina.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non somministrare in caso di gravidanza accertata o presunta nè durante l'allattamento

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

Nessuno.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'impiego di BLEOPRIM può determinare la comparsa di effetti indesiderati, più frequenti quando si impiegano dosi troppo alte o somministrazioni troppo ravvicinate.

I principali effetti indesiderati sono: eruzione cutanea e mucosa; prurito; ipercheratosi; caduta dei peli e delle unghie; stomatite. Altri effetti indesiderati includono febbre, anoressia, nausea e vomito, cefalea ed alopecia. Può manifestarsi anche lieve depressione midollare.

Reazioni locali e tromboflebitiche possono seguire la somministrazione parenterale del farmaco.

Serie reazioni polmonari a tipo polmonite e/o fibrosi, con esito anche letale, sono state riportate.

In pazienti affetti da linfoma sono state segnalate reazioni acute con iperpiressia e collasso cardiocircolatorio.

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).

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

*Non nota:* microangiopatia trombotica potenzialmente fatale, inclusa la sindrome emolitica uremica (Vedere paragrafo Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

#### Disturbi del sistema immunitario

*Comune:* reazioni di ipersensibilità

*Non nota:* anafilassi/shock anafilattico potenzialmente fatali, reazioni anafilattoidi, e reazioni idiosincriche al farmaco. (Vedere paragrafo Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

#### Patologie vascolari

*Non nota:* casi di tromboembolie arteriose (come infarto del miocardio e stroke ischemico) e casi di tromboembolie venose (come trombosi venosa profonda, embolia polmonare), qualche volta fatale, in pazienti che, di solito, ricevono BLEOPRIM con altri agenti antineoplastici (vedere paragrafo 4.4). Fenomeno di Raynaud che può evolvere in necrosi.

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

*Molto comune:* tossicità polmonare

*Comune:* malattia polmonare interstiziale, che può progredire in fibrosi polmonare potenzialmente fatale.

La tossicità polmonare è meno marcata quando BLEOPRIM è somministrato in infusione endovenosa continua.

### Patologie gastrointestinali

*Comune:* nausea, vomito, mucositi.

*Non nota:* diarrea, ileo paralitico, ulcere gastrointestinali (inclusa ulcera duodenale, crasso/rettale, o gastrica) disfagia, anoressia, dolore addominale/dolore addominale superiore, infiammazioni delle mucose come stomatiti. (Vedere paragrafo Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Non nota:* iperpigmentazione cutanea (dermatite flagellata), eruzioni cutanee, eruzioni cutanee tossiche. Necrosi del sito d'iniezione.

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Non nota:* alterazioni cutanee simili alla sclerodermia, sclerodermia

Seppure infrequenti, sono stati riportati casi di epato e/o nefrotossicità. A parte il trattamento sintomatico di volta in volta opportuno, è possibile in molti casi dominare efficacemente questi disturbi secondari somministrando degli anti-istaminici e/o dei corticosteroidi.

### **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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### **4.9 Sovradosaggio**

Gli effetti da iperdosaggio a livello polmonare (fibrosi) non sono regredibili a meno che non siano evidenziati precocemente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

*Categoria Farmacoterapeutica: Altri antibiotici citotossici, Codice ATC: L01DC01.*

La bleomicina è un antibiotico ad azione antimetabolica, costituito da una miscela di glicopeptidi, isolato da un ceppo di *Streptomyces verticillus*.

Benchè i meccanismi attraverso i quali esplica la sua azione non siano ancora perfettamente conosciuti, sembra che la bleomicina agisca soprattutto mediante una inibizione della sintesi del DNA, antagonizzando così la divisione cellulare. L'azione antiblastica si manifesta in animali portatori di cancro-ascite di Ehrlich e di carcinosarcoma di Walker. La bleomicina esplica un'azione inibente lo sviluppo di altri tumori sperimentali ma il suo potere antagonista è decisamente maggiore per i carcinomi che non per i sarcomi.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione endovenosa, intramuscolare, sottocutanea, la bleomicina si concentra in misura elevata a livello cutaneo, polmonare, renale, peritoneale e linfatico; è stato inoltre rilevato, in pazienti con carcinoma del pene e della cervice uterina, che la concentrazione di bleomicina è di molto maggiore nei

tessuti neoplastici che nei tessuti sani adiacenti. Bassa è, invece, la concentrazione di bleomicina nell'apparato ematopoietico.

Studi clinici di farmacocinetica hanno evidenziato, dopo somministrazione i.m., un t<sub>1/2</sub> plasmatico di circa 2 ore e un'escrezione urinaria del 60/70% in 24 ore.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La bleomicina presenta, nei comuni animali di laboratorio, una tossicità relativamente modesta soprattutto se si considera la sua attività citostatica. Ben tollerate risultano dosi singole di 50 mg/kg/die sia i.v. che i.m. nel *Mus musculus*, *Mus rattus*, cavia e coniglio (la dose singola terapeutica umana è di 0,25-0,50 mg/kg).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Non presenti

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

*Dopo ricostituzione*: 24 ore a temperatura ambiente in soluzione fisiologica in destrosio al 5%, in destrosio al 5% e con eparina 100-1000 unità/ml.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro incolore di tipo I con tappo in gomma grigia di tipo I e capsula di chiusura in alluminio.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio 37/B - Milano

## **8. NUMERO DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 022395026 "15 mg polvere per soluzione iniettabile" 1 flaconcino

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

30.07.1971/ 01.06.2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**