

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Bleocin-S, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 15000 i.j.
Pakovanje: bočica staklena, 1x15000 i.j.

Proizvođač: NIPPON KAYAKU CO., LTD.
Adresa: Takasaki Plant, 239, Iwahanamachi, Takasaki-shi, Gunma, Japan
Podnosilac zahteva: EUROFARM D.O.O. BEOGRAD
Adresa: Boška Petrovića 3a, Beograd

1. IME LEKA

Bleocin-S, 15.000 i.j., prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: bleomicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 10 mL sadrži 15 000 i.j. (EP) = 15 j. (USP) bleomicina u obliku bleomicin-sulfata.

1 j. (USP) odgovara 1000 i.j. (EP).

1 mg suvog praška odgovara 1500-2000 i.j.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju ili infuziju.

Liofilizat bele do žućkasto bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Bleomicin se primenjuje za:

- Karcinom skvamoznih ćelija u predelu glave i vrata, jednjaka i grlića materice
- Hočkinov i ne-Hočkinov limfom
- Karcinom testisa (ne-seminom i seminom)
- Palijativna intrapleuralna terapija malignih pleuralnih izliva

Bleomicin se skoro uvek primenjuje u kombinaciji sa drugim citostaticima i/ili radioterapijom.

4.2. Doziranje i način primene

Bleomicin se primenjuje parenteralno i to kao intramuskularna, intravenska, intraarterijska, intrapleuralna injekcija/infuzija i kao supkutana injekcija.

Preporučuje se doziranje prema telesnoj površini pacijenta.

1. Karcinomi skvamoznih ćelija u predelu glave i vrata, jednjaka i grlića materice:

- Intramuskularna ili intravenska injekcija, jedanput nedeljno u dozi od 10.000 -15.000 i.j./m²
- Intravenska infuzija u trajanju od 6 - 24 časa, 4 - 7 uzastopnih dana na svake 3 do 4 nedelje u dozi od 10.000 – 15.000 i.j./m² na dan

Maksimalna kumulativna doza iznosi 400.000 i.j./m²

2. Hočkinovi i ne-Hočkinovi limfomi:

- Intramuskularna ili intravenska injekcija jedanput nedeljno u dozi od 5.000 -10.000 i.j./m²

Zbog mogućnosti anafikatične reakcije kod pacijenata sa limfomima može se početi sa manjim dozama (na primer 2.000 – 3.000 i.j.). Ako ne nastupi akutna reakcija, nastavlja se sa preporučenim doziranjem.

Maksimalna kumulativna doza iznosi 225.000 i.j./m².

3. Karcinomi testisa (ne-seminomi i seminomi):

- Intramuskularna ili intravenska injekcija jedanput ili dva puta nedeljno, u dozi od 10.000 – 15.000 i.j./m²
- Intravenska infuzija u trajanju od 6 - 24 časova, 5 - 6 uzastopnih dana na svake 3 do 4 nedelje u dozi od 10.000 – 20.000 i.j./m² na dan

4. Palijativna intrapleuralna terapija malignih pleuralnih izliva:

Bleomicin monoterapija daje se intrapleuralno u jednoj dozi do 60.000 i.j. Za detaljne informacije konsultovati profesionalnu literaturu. U pojedinim terapijskim protokolima preporučuju se odstupanja i primena većih doza. Ukupno primljena doza bleomicina ne sme prekoračiti 400.000 i.j. (225.000 i.j./m² telesne površine), osim

ukoliko funkcionalni status pluća dozvoljava prekoračenje ukupne doze i produžetak terapije.

Kod starijih pacijenata doziranje treba prilagoditi:

Godine starosti	Ukupna doza	Nedeljna doza
80 i više	100.000 i.j.	15.000 i.j.
70 - 79	150.000-200.000 i.j.	30.000 i.j.
60 - 69	200.000-300.000 i.j.	30.000-60.000 i.j.
Manje od 60	400.000 i.j.	30.000-60.000 i.j.

Bezbednost i efikasnost primene kod dece nije utvrđena. Sve dok se ne prikupi više podataka, bleomicin se kod dece primenjuje samo u specijalnim slučajevima i u specijalizovanim centrima; doziranje se prilagođava površini tela ili telesnoj masi deteta.

U slučaju radioterapije doza bleomicina se mora smanjiti s obzirom na to da je ozračeno tkivo osetljivije na dejstvo bleomicina.

Takođe doziranje se mora prilagođavati i u slučaju da se bleomicin koristi kao deo **kombinovane terapije**.

U slučaju oslabljene funkcije bubrega doziranje se prilagođava na sledeći način:

- Kod vrednosti serumskog kreatinina od 177 do 354 mikromol/L (2 - 4 mg/100 mL), doza bleomicina mora da se smanji za 50%
- Kod vrednosti serumskog kreatinina preko 354 mikromol/L (4 mg/100 mL), doza bleomicina mora da se smanji više od 50%

Priprema rastvora

Intramuskularna injekcija

Rastvoriti sadržaj bočice bleomicina sa 1- 5 mL fiziološkog rastvora.

Ponavljanje primene intramuskularne injekcije na istom mestu može da izazove lokalnu reakciju. Zato se preporučuje menjanje mesta ubrizgavanja.

Intravenska injekcija

Rastvoriti sadržaj bočice bleomicina sa 5 - 10 mL fiziološkog rastvora i ubrizgavati u trajanju od 5 - 10 minuta.

Izbegavati kraće vreme ubrizgavanja jer to dovodi do veće koncentracije bleomicina u krvi i povećava rizik od oštećenja pluća tokom prolaska kroz njih.

Intravenska infuzija

Bleomicin rastvoriti u 200 – 1.000 mL fiziološkog rastvora. Infuzija može da se da kao kratkotrajna do oko 30 minuta ili dugotrajna u trajanju od nekoliko dana.

Intraarterijska injekcija

Rastvoriti sadržaj bočice bleomicina sa 5 mL ili više fiziološkog rastvora i ubrizgavati u trajanju od 5 - 10 minuta.

Intraarterijska infuzija

Bleomicin rastvoriti u 200 – 1.000 mL fiziološkog rastvora. Infuzija se može dati u trajanju od nekoliko sati do nekoliko dana. Da bi se sprečila tromboza na mestu ubrizgavanja može se dati heparin, naročito ako se infuzija daje u toku dužeg perioda.

Injekcija/infuzija u arterije koje snabdevaju tumor pokazuje veću efikasnost nego drugi načini primene. Toksični efekti su isti kao i sa i.v. injekcijom/infuzijom.

Intrapleuralna injekcija/infuzija

60.000 i.j. u 100 mL fiziološkog rastvora intrapleuralno u jednoj dozi koja se po potrebi može ponoviti.

Supkutana injekcija

Sadržaj bočice bleomicina rastvoriti u najmanje 15 mL fiziološkog rastvora (koncentracija ne sme premašiti 1.000 i.j./mL).

Ponavljanje supkutane injekcije na istom mestu može da izazove lokalnu reakciju pa se savetuje promena mesta ubrizgavanja injekcije.

U većini slučajeva, ekstravazacija sadržaja injekcije bleomicina ne zahteva posebne mere. U slučaju sumnje (na primer ako se daje koncentrovan rastvor ili kod sklerotičnog tkiva) treba primeniti perfuziju sa fiziološkim rastvorom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu (bleomicin)
- Akutna infekcija pluća
- Značajno oštećena funkcija pluća i poremećaj plućne cirkulacije
- Teleangiektatična ataksija

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Plućna toksičnost bleomicina je povezana sa dozom leka i sa starosnom dobi pacijenta. Ona se takođe može javiti kada se primenjuju manje doze leka, naročito kod starijih pacijenata, pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, kod pacijenata sa postojećom bolešću pluća, kod ranije ili istovremene radioterapije grudi i kod pacijenta kojima je potrebna primena kiseonika. Značajno je pojačana zračenjem grudi i hiperoksijom tokom hiruške intervencije.

Najraniji simptom plućne toksičnosti bleomicina je dispneja, a blago krkljanje je najraniji znak. Ako se uoče plućne promene terapiju treba prekinuti dok se ne ustanovi da li su povezane sa primenom leka. Ako se jave plućne promene, lečenje treba prekinuti dok se ne bude moglo odrediti da li su povezane sa primenom ovog leka. Pacijentima treba dati terapiju kortikosteroidima i antibioticima širokog spektra.

Kod pacijenata na terapiji sa bleomicinom mora se redovno kontrolisati funkcija pluća i nedeljno vršiti radiografija grudnog koša. Ovo treba nastaviti i do 4 nedelje nakon prestanka terapije, a pacijente bi trebalo klinički pratiti približno još 2 meseca. Ako se jave otežano disanje ili plućne infiltracije, koje se ne mogu pripisati tumoru ili koegzistirajućem oboljenju pluća, primena leka se mora odmah obustaviti. Pacijentima dati terapiju kortikosteroidima i antibioticima širokog spektra. Visoke koncentracije kiseonika se moraju u ovakvim slučajevima primenjivati sa oprezom.

Kod pacijenata koji su tretirani bleomicinom ne smeju se primenjivati funkcionalni testovi pluća kod kojih se koristi kiseonik 100%. Funkcionalni testovi pluća koji koriste manje od 21% kiseonika se preporučuju kao alternativa.

Kada se bleomicin primenjuje preoperativno, tokom operacije i postoperativno smeju se koristiti samo redukovane koncentracije kiseonika.

Osetljivost na bleomicin je povećana kod starijih pacijenata.

Pacijenti treba pažljivo da se prate, a doza bleomicina da se smanji ili da se produži interval doziranja na osnovu kliničkog praćenja, u slučaju dole navedenih kliničkih stanja:

*Kod pacijenata koji su prethodno primali ili je u toku radijaciona terapija grudnog koša, toksičnost nakon primene bleomicina može da se javi češće i u ozbiljnijoj formi.

*Budući da se 2/3 od primenjene količine leka bleomicin izluči urinom u nepromenjenom obliku, stepen eliminacije u velikom delu pod uticajem funkcije bubrega. Plazma koncentracije su značajno povišene kada se

uobičajena doza primeni pacijentima sa poremećenom funkcijom bubrega. Kod pacijenata sa značajnijim oštećenjem funkcije bubrega zbog mogućeg redukovano izlučivanja i povećanja toksičnosti, bleomicin treba da se primenjuje uz oprez. (videti odeljak 4.2. Doziranje i način primene).

*Bleomicin treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa ozbiljnim oboljenjima srca ili kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre s obzirom da toksičnost može biti povećana.

*Zbog moguće pojave fatalnih sistemskih disfunkcija potreban je oprez kod pacijenata sa varičelom.

Zbog toga što kod pacijenata obolelih od malignog limfoma najčešće u prvom ili drugom davanju terapije može da dođe do šoka, terapija se može započeti sa nižim dozama i ako se ne pojave akutne reakcije, terapiju treba nastaviti povećavanjem doze do uobičajene jačine.

Kod dugotrajne terapije bleomicinom, peplomicinom ili drugim analogima, smatra se da je toksičnost aditivna, zbog čega je potreban oprez prilikom primene.

Treba obratiti pažnju na pojavu ili pogoršanje infekcije i bilo kakve tendencije za krvarenje.

S obzirom na teratogenost bleomicina na muške i ženske polne ćelije, tokom terapije i do 3 meseca posle prekida terapije moraju se preduzeti odgovarajuće mere kontracepcije.

Intravenska primena:

Može doći do pojave bola i zato je potrebno obratiti pažnju na koncentraciju uz što je moguće sporije ubrizgavanje.

Intramuskularna primena:

Izbegaviti ponavljano ubrizgavanje na isto i dobro inervisana mesta, posebno ako se primenjuje u pedijatriji. Ako ubod igle provocira intenzivan bol ili se uoči krv u brizgalici odmah prekinuti primenu i ubrizgati na drugo mesto.

Priprema i primena citostatika zahteva uobičajene mere opreza. Mora se izbegavati direktan kontakt sa kožom, sluzokožom ili očima. U slučaju direktnog kontakta detaljno isprati mesto kontakta vodom.

Bleomicin se može koristiti samo pod striktnim nadzorom lekara specijalizovanog za primenu citostatika i poželjno je da to bude u medicinskim centrima u kojima lekari imaju iskustva sa takvim terapijama.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kada se bleomicin primenjuje kao jedan od lekova u multiplom hemioterapijskom režimu, obavezno treba imati u vidu toksičnost bleomicina pri izboru i određivanju doznog režima lekova sa sličnim toksičnim potencijalom. Dodatak drugih citotoksičnih lekova može zahtevati izmene i alteracije doza. Povećana mogućnost plućne toksičnosti je uočena u slučaju istovremene primene bleomicina sa cisplatinom, BCNU, mitomicinom C, ciklofosamidom i metotreksatom.

Prethodna ili istovremena radioterapija grudnog koša i/ili primena drugih citostatskih lekova npr. cisplatina, su glavni faktori porasta incidence i težine plućne toksičnosti kao što su intersticijalna pneumonija ili fibroza pluća.

Prethodno ili istovremeno zračenje glave ili vrata je faktor koji dovodi do povećane pojave i pogoršanja stomatitisa i angularnog stomatitisa. To može izazvati inflamaciju faringolaringealne sluzokože što retko dovodi do promuklosti.

S obzirom na senzitivizaciju plućnog tkiva usled primene bleomicina, pacijenti koji su preoperativno lečeni bleomicinom imaju povećan rizik plućne toksičnosti ukoliko u toku operacije prime kiseonik. Preporučuje se da se koncentracija kiseonika u toku i posle operacije smanji (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Kod pacijenata sa karcinomom testisa lečenih kombinovanom terapijom sa bleomicinom i vinka alkaloidima opisana je pojava sindroma sličnog Rejnodovoj bolesti. Ishemija može da dovede do nekroze perifernih delova tela (prsti na rukama i nogama i nos).

Sledeće kliničke inkompatibilije su uočene: citotoksični lekovi verovatno smanjuju resorpciju fenitoina. Istovremenu primenu bleomicina sa klozapinom treba izbegavati usled povećanog rizika od agranulocitoze.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primeni ovog leka tokom trudnoće kod ljudi, kako bi se procenio potencijalni štetni uticaj. Bleomicin prolazi placentu. U ispitivanjima na životinjama je pokazano da ovaj lek ima štetno dejstvo. Na osnovu farmakoloških osobina, bleomicin može da bude štetan kada se upotrebljava tokom trudnoće. Primena ovog leka kod trudnica ili žena koje sumnjaju da su trudne se ne preporučuje. U toku trudnoće upotrebu bleomicina treba izbegavati kada god je moguće, a posebno u prvom trimestru trudnoće.

Dojenje

Bleomicin se ne sme davati majkama koje doje.

Fertilitet

Bleomicin može da izazove kongenitalne malformacije. Ne preporučuje se da žene ostanu u drugom stanju tokom i do šest meseci nakon terapije.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakoloških osobina, ne očekuje se da će bleomicin uticati na sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilom. Nema poznatih podataka o uticaju bleomicina na sposobnost upravljanja motornim vozilom. Pre upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama pacijent treba da se konsultuje sa svojim lekarom.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće uočena neželjena dejstva kod 1613 pacijenata lečenih bleomicinom su plućne manifestacije poput intersticijalne pneumonije i fibroze pluća (10,2%), skleroza kože, pigmentacija (40,6%), groznica i drhtavica (39,8%), alopecija (29,5%), anoreksija i gubitak telesne mase (28,7%), opšta slabost (16,0%), mučnina i povraćanje (14,6%), stomatitis (13,3%) i promene na noktima (11,2%).

Neželjena dejstva navedena su u daljem tekstu po klasama sistema organa i učestalosti javljanja. Učestalost javljanja je definisana kao: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$); retka ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$); veoma retka ($< 1/10.000$), nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Sistem-Organ-Klasa	Veoma česta	Česta	Povremena
Maligne i benigne neoplazme (uključuju i ciste i polipe)			Bol na mestu tumora
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema			Leukopenija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija		
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja	Vrtoglavica
Vaskularni poremećaji		Hemoragija	Šok, hipertrofija venskog zida, venska stenoza

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Intersticijalna pneumonija, fibroza pluća		
Gastrointestinalni poremećaji	Gubljenje telesne težine, mučnina, povraćanje, stomatitis	Angularni stomatitis	Dijareja
Hepatobilijarni poremećaji			Hepatoćelularni poremećaji
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Alopecija, hipertrofija kože, pigmentacija, deformacije i diskoloracije noktiju, <i>scratch</i> dermatitis	Osip, urtikarija, eritrodermija	
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	Sklerodermija		
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema			Oligurija, dizurija, polakiurija, urinarna retencija, poliurija i osećaj zadržavanja urina
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Groznica, drhtavica, slabost		Induracija na mestu ubrizgavanja

Kao i većina citostatika i bleomicin može da ima akutna i odložena toksična dejstva. Najčešće neželjeno dejstvo je groznica na dan injekcije. Dalje, mogu se javiti anoreksija, zamor i mučnina. Povremeno se može javiti bol lokalno na mestu ubrizgavanja injekcije ili u predelu tumora, dok se retko javljaju neželjena destva poput hipotenzije i lokalnog tromboflebitisa na mestu intravenskog davanja.

U prvih 4 do 5 sati po primeni ovog leka može da se razvije groznica. Zbog dozne zavisnosti i vremena davanja ako je groznica ozbiljna odgovarajuća mera je primena umanjene doze u kraćim intervalima ili antihistaminska ili antipiretička terapija posle primene ovog leka.

Najčešća neželjena dejstva koja su uočena kod pacijenata koji su primili kompletnu terapiju bleomicinom su lezije na koži i sluzokoži usta. Mogu da se pojave zadebljanost, hiperkeratoza, crvenilo, osetljivost i oticanje jagodica prstiju, nabori nokata, otoci kože na mestima izloženim pritisku kao što su laktovi, gubitak kose i stomatitis. Ova neželjena dejstva retko su ozbiljne prirode i obično se povlače ubrzo po završetku terapije.

Najozbiljnije odloženo neželjeno dejstvo koje se javlja za vreme ili posle terapije bleomicinom je intersticijalna pneumonija. Ovo stanje može da dovede do razvoja ireverzibilne fibroze pluća iako retko kod primene preporučenih doza. Prethodna ili istovremena radioterapija grudnog koša je glavni faktor porasta incidence i ozbiljnosti plućne toksičnosti.

Nakon intravenskih injekcija sa dozama višim od preporučenih uočeno je nekoliko slučajeva iznenadnih akutnih reakcija sa hiperpireksijom i kardiorespiratornim kolapsom. Retke su prijave hipotenzije, hiperpireksije i smrtnih slučajeva povezanih sa intrakavitarnom instilacijom bleomicina.

Tokom postmarketinškog praćenja leka prijavljeni su sledeći slučajevi: sepsa, pancitopenija, trombocitopenija, anemija, neutropenija, bol u grudnom košu, infarkt miokarda, Rejnodov sindrom, embolija, tromboza, digitalna ishemija i infarkt mozga.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Zavisno od načina davanja i preduzetih mera predostrožnosti simptomi predoziranja se retko javljaju. Akutna reakcija predoziranja manifestuje se hipotenzijom, povišenom telesnom temperaturom, ubrzanjem pulsa, i opštim simptomima šoka. Terapija je u tom slučaju simptomatska. U slučaju respiratornih komplikacija pacijent se mora lečiti kortikosteroidima i antibioticima širokog spektra. Nema specifičnog antidota.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Citotoksični antibiotici i srodne supstance. Ostali citotoksični antibiotici.

ATC kod: L01DC01

Bleomicin spada u citotoksične antibiotike: mešavina je strukturno srodnih, alkalnih, u vodi rastvorljivih glikopeptidnih antibiotika sa citostatskom aktivnošću. Efekat bleomicina zasniva se na interkalaciji sa jednostrukim i dvostrukim lancem DNK gde izaziva prekid jednostrukog, odnosno dvostrukog lanca DNK, pri čemu sprečava deobu i rast ćelije i blokira sintezu DNK.

U manjoj meri bleomicin utiče na sintezu RNK i proteina. Najvažniji faktor kod tkivne osetljivosti prema bleomicinu je razlika u intracelularnoj inaktivaciji. Skvamozne ćelije koje imaju nisku koncentraciju bleomicin-hidrolaze visoko su osetljive na bleomicin. U osetljivim tkivima (zdravim i neoplastičnim) bleomicin često izaziva hromozomske aberacije kao što su fragmentacije, prekid hromatida i translokacije.

Za razliku od drugih citostatika, bleomicin ima nisku toksičnost za koštanu srž, ne izaziva imunosupresiju i nije neuro i kardiotoksičan. Kod pacijenata koji su lečeni bleomicinom od karcinoma testisa opisano je oštećenje koronarnih arterija.

Gore opisani toksikološki profil bleomicina čini ga pogodnim za primenu u kombinaciji sa drugim citostaticima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Bleomicin se primenjuje parenteralno.

Nakon intravenske primene 15.000 i.j./m² telesne površine, u obliku bolus injekcije, postižu se koncentracije u plazmi od 1 do 10 i.j./mL.

Nakon intramuskularne injekcije 15.000 i.j./m² telesne površine, maksimalne koncentracije u plazmi od 1 i.j./mL su postizane nakon 30 minuta.

Kontinuirana infuzija 30.000 i.j. bleomicina na dan, u toku 4 do 5 dana, dovodi stabilne koncentracije u plazmi u proseku od 100.000 do 300.000 x 10⁻⁶ i.j./mL.

Distribucija

Bleomicin se brzo distribuira u tkiva, sa najvećom koncentracijom u koži, plućima, peritoneumu i limfnim čvorovima. Samo niske koncentracije su nađene u koštanoj srži. Nakon intravenske injekcije bleomicin nije nađen u cerebrospinalnoj tečnosti.

Volumen distribucije kod ljudi (oko 22 L) je veći od zapremine ekstracelularne vode.

Bleomicin se vezuje za proteine plazme samo do određene mere.

Biotransformacija

Biotransformacija nije u potpunosti poznata.

Inaktivacija bleomicina odvija se putem enzimske degradacije bleomicin-hidrolazom, naročito u plazmi, jetri i drugim organima, a u manjoj meri u koži i plućima.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije bleomicina iznosi 2 - 3 časa. Poluvreme eliminacije može se produžiti na 9 časova nakon kontinuirane intravenske infuzije.

Oko 2/3 unete količine bleomicina izlučuje se nepromenjeno urinom, najverovatnije glomerularnom filtracijom. Veći deo doze eliminiše se za 8 -12 časova.

Posledično, na brzinu eliminacije u velikoj meri utiču bubrezi. Koncentracija u plazmi izrazito se povećava kada se uobičajena doza da pacijentu sa poremećajem funkcije bubrega.

Smatra se da se bleomicin može eliminisati dijalizom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama na eksperimentalnim životinjama pokazano je da bleomicin deluje teratogeno i kancerogeno (videti odeljak 4.6: Trudnoća i dojenje).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Rastvor bleomicina ne sme se mešati sa rastvorima koji sadrže esencijalne aminokiseline, riboflavin, askorbinsku kiselinu, deksametazon, aminofilin ili furosemid.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Nakon otvaranja: upotrebiti odmah.

Čuvanje rekonstituisanih (pripremljenih) rastvora

Pripremljeni rastvor može se koristiti 24 sata od pripreme pod strogo aseptičnim uslovima, ukoliko se čuva na temperaturi od 2-8 °C.

Sa mikrobiološke strane, pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah, u potpunosti. Ako se ne upotrebi odmah, trajanje i uslovi čuvanja pre upotrebe su isključiva odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju, u frižideru na temperaturi 2-8 °C. Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Staklena bočica od 10mL (tip I) zatvorena butil gumenim čepom sive boje sa aluminijumskim zatvaračem i zelenim *flip-off* poklopcem upakovana u složivu kartonsku kutiju.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala, treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EUROFARM D.O.O. BEOGRAD
Boška Petrovića 3a
Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

251/2005/12 515-01-03027-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

15.08.2005. 01.02.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2016.