

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BLEOMİTU 15 mg Enjeksiyonluk/İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz  
Steril, sitotoksik

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Bleomisin sülfat 15 mg [15.000 (15x10<sup>3</sup>) IU'ya eşdeğer olacak şekilde]  
(Üretim prosesinde reaktif olarak diğer hayvansal kaynaklı ürünler sınıfına giren balık tozu ve domuz peptonu kullanılmıştır.)

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için liyofilize toz  
Beyaz veya beyazımsı liyofilize toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

BLEOMİTU aşağıdaki hastalıkların tedavisinde kullanılır:

- Baş ve boyun, serviks ve dış genital bölgede skuamöz hücreli karsinom (SCC)
- Hodgkin lenfoma
- Yetişkinlerde orta ve yüksek dereceli Hodgkin dışı lenfoma
- Testiküler karsinoma (seminom ve nonseminom)
- Malign plevral efüzyonların intraplevral tedavisi

Bleomisin monoterapi olarak kullanılabilir, ancak genellikle diğer sitostatikler ve/veya radyoterapi ile kombine edilir.



## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Uyarı:

Tüm terapötik endikasyonlar için dozaj IU cinsinden verilir, mg cinsinden verilmez. Bazı hastane protokolleri birim olarak “IU” yerine “mg” kullanımını benimsemiş olabilir. Bu mg değeri mg-aktivite içindir ve mg-kuru toz madde olarak anlaşılmamalıdır. Bu nedenle, mg cinsinden bu dozajı göz ardı etmek ve bu KÜB’de ilgili terapötik endikasyonlar için açıklandığı gibi "IU" cinsinden dozajı kullanmak uygun olacaktır. 1 mg kuru maddenin en az 1500 IU’ya eşdeğer olduğu unutulmamalıdır. Yine de, mg-aktivite ve mg-kuru toz madde arasındaki farklar nedeniyle aşırı doza neden olabileceğinden bu dönüşümü kullanmamanız şiddetle tavsiye edilir. Bu nedenle bu ürün yalnızca “IU” cinsinden reçete edilmelidir.

### Uygulama yolları

BLEOMİTU kanser tedavisinde uzmanlaşmış bir doktorun, tercihen bu tür tedavilerde deneyimi olan bir hastanenin sıkı gözetimi altında kullanılmalıdır.

Bleomisin intravenöz, intramüsküler, intra-arteriyel, subkutan veya intraplevral uygulama yoluyla uygulanabilir. Bazen tümöre doğrudan lokal enjeksiyon yapılması gerekebilir.

### Pozoloji

#### Yetişkinler

##### 1) Skuamöz hücreli karsinom

İntramüsküler veya intravenöz  $10-15 \times 10^3$  IU/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı (VYA) enjeksiyonu, haftada bir veya iki kez, 3-4 haftalık aralıklarla  $360 \times 10^3$  IU ömür boyu kümülatif doza kadar. 3-4 haftalık aralıklarla 4 ila 7 ardışık günde 6-24 saat süreyle  $10-15 \times 10^3$  IU/m<sup>2</sup>/gün intravenöz infüzyon.

##### 2) Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfoma

Tek başına kullanıldığında, haftada bir veya iki kez,  $225 \times 10^3$  IU kümülatif toplam doza kadar  $5-15 \times 10^3$  IU/m<sup>2</sup> VYA kullanılır. Anafilaktoid reaksiyon olasılığı nedeniyle, lenfoma hastaları ilk iki uygulama için daha düşük dozlarla (örneğin  $2 \times 10^3$  IU) tedavi edilmelidir. Eğer 4 saatlik gözlemden sonra herhangi bir akut reaksiyon görülmezse, normal doz programı takip edilebilir.



### 3) Testis tümörü

Toplam  $400 \times 10^3$  IU kümülatif doza kadar 3-4 haftalık aralıklarla haftada bir veya iki kez  $10-15 \times 10^3$  IU/m<sup>2</sup> VYA kas içi veya intravenöz enjeksiyon.

$10-15 \times 10^3$  IU/m<sup>2</sup> VYA/gün dozunda intravenöz infüzyon 3-4 hafta aralıklarla 5-6 ardışık günde 6-24 saat süreyle uygulanır.

### 4) Malign plevral efüzyonlar

100 mL serum fizyolojik içinde  $60 \times 10^3$  IU intraplevral olarak, tek doz olarak, yanıtı bağlı olarak 2-4 hafta sonra tekrarlanabilir. Bleomisin yaklaşık %45'i emildiğinden, bu durum yaşam boyu kümülatif doz için dikkate alınmalıdır (vücut yüzey alanı, böbrek fonksiyonu ve akciğer fonksiyonu).

Stomatit gelişimi, maksimum doz açısından bireysel toleransın belirlenmesinde en yararlı kılavuzdur. Tüm endikasyonlarda pulmoner toksisite riskinin artması nedeniyle 60 yaşın altındaki hastalarda toplam  $400 \times 10^3$  IU kümülatif doz ( $225 \times 10^3$  IU/m<sup>2</sup> VYA'na karşılık gelir) aşılmamalıdır. Lenfoma hastalarında toplam doz  $225 \times 10^3$  IU'dan fazla olmamalıdır.

Hodgkin lenfoma ve testis tümörü vakalarında iyileşme hızla gerçekleşir ve iki hafta içinde gözlemlenebilir. O zamana kadar herhangi bir iyileşme gözlenmezse, iyileşme olasılığı düşüktür. Skuamöz hücreli karsinomlar daha yavaş yanıt verir. Bazı vakalarda iyileşmenin gözlenmesi üç haftayı bulabilir.

### Yaşlı popülasyon (60 yaşından itibaren)

Yaşlı hastalarda BLEOMİTU'nun toplam dozu aşağıdaki tabloya göre azaltılmalıdır:

Yaş	Toplam doz (IU)	Haftalık doz (IU)
80 yaş ve üstü	$100 \times 10^3$ IU	$15 \times 10^3$ IU
70-79	$150-200 \times 10^3$ IU	$30 \times 10^3$ IU
60-69	$200-300 \times 10^3$ IU	$30-60 \times 10^3$ IU
60 yaş altı	$400 \times 10^3$ IU	$30-60 \times 10^3$ IU

### Pediyatrik popülasyon

BLEOMİTU'nun pediyatrik hastalarda uygulanması konusunda yeterli deneyim bulunmamaktadır. Daha fazla bilgi edinilene kadar, bleomisin yalnızca istisnai durumlarda ve özel merkezlerde çocuklara uygulanmalıdır. Eğer tedavi bir kombinasyon rejimi kapsamında gösteriliyorsa, dozaj genellikle vücut yüzeyi alanına göre hesaplanır ve her hastanın bireysel



ihtiyaçlarına göre ayarlanır. Uygun tedavi rejimi için mevcut özel protokoller ve kılavuzlar gözden geçirilmelidir

### **Özel Popülasyona İlişkin Ek Bilgiler**

#### *Böbrek yetmezliği*

Böbrek yetmezliği durumunda, özellikle kreatinin klirensi <35 mL /dakika ise, bleomisin eliminasyonu gecikir. Bu hastalar için doz ayarlamasıyla ilgili özel bir kılavuz bulunmamaktadır, ancak orta derecede böbrek yetmezliği (GFR 10-50 mL/dakika) olan hastaların, normal dozun %75'ini normal dozaj aralıklarıyla almaları önerilmektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği (GFR <10 mL /dakika) olan hastaların ise, normal dozun %50'si verilmelidir, bu doz da normal dozaj aralığında uygulanmalıdır. GFR'si 50 mL /dakika'nın üzerinde olan hastalarda ise doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir.

#### *Karaciğer yetmezliği*

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda toksik etkileri artabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

#### ***Kombinasyon tedavisi***

Bleomisin, kombinasyon tedavisi sırasında doz ayarlaması gerektirebilir.

Radyoterapi ile birlikte kullanıldığında mukozal hasar riski arttığından, bleomisin dozunun azaltılması önerilir. Ayrıca, bleomisin kombinasyon kemoterapisi ile kullanıldığında da doz ayarlaması yapılması gerekebilir.

Belirli endikasyonlar için uygulanan tedavi protokolleri, güncel literatürde yer almaktadır.

#### **Uygulama yöntemi:**

#### **Uygulama yöntemi ve enjeksiyon/infüzyon için zltilinin hazırlanması (ayrıca bkz. bölüm 6.6)**

N.B.: Bir flakonun tüm içeriği (15000 IU) zltilinin hazırlanması için uygun miktarda üzücü içinde zlmelidir. Tedavi için gerekli ünite miktarı daha sonra bu solüsyondan alınır.

#### *Intramskler enjeksiyon*

Bir flakonun içeriğini 1-5 mL serum fizyolojik ile zlmelidir. Aynı bölgeye tekrarlanan intramüsküler enjeksiyonlar lokal rahatsızlığa neden olabileceğinden, enjeksiyon bölgesinin düzenli olarak değiştirilmesi önerilir. Aşırı lokal rahatsızlık durumunda, enjeksiyon zltisine lokal anestezik (rneğin, %1 lidokain HCl 1.5-2 mL) eklenebilir.



### *İntravenöz enjeksiyon*

Bir flakonun içeriği 5-10 mL serum fizyolojik ile çözülmeli ve 5-10 dakikalık bir süre boyunca yavaşça enjeksiyon yapılmalıdır. Hızlı bolus enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır, çünkü bunlar intrapulmoner plazma konsantrasyonlarını artırarak akciğer hasarı riskini yükseltir.

### *İntravenöz infüzyon*

Bir flakonun içeriği 200-1000 mL serum fizyolojik ile çözülmelidir.

### *İntraarteriyel enjeksiyon*

Bir flakon bleomisin, en az 5 mL serum fizyolojik ile çözülmeli ve 5-10 dakikalık bir süre boyunca enjeksiyon yapılmalıdır.

### *İntra-arteriyel infüzyon*

BLEOMİTU, 200-1.000 mL serum fizyolojik içinde çözülmelidir. İnfüzyon birkaç saatten birkaç güne kadar bir süre boyunca uygulanabilir. Uzun süreli infüzyonlarda özellikle enjeksiyon bölgesinde trombozu önlemek amacıyla heparin eklenebilir.

Tüm sistemik uygulama yollarına kıyasla, tümörü besleyen bir arter yoluyla yapılan enjeksiyon veya infüzyon daha yüksek etkinlik gösterebilir. Ancak, toksik etkiler intravenöz enjeksiyon veya infüzyon ile aynı düzeyde olacaktır.

### *Subkutan enjeksiyon*

Bir flakondaki içerik, maksimum 5 mL serum fizyolojik ile çözülmelidir. Subkutan enjeksiyon sonrası emilim gecikmiş olup yavaş intravenöz infüzyona benzer bir özellik gösterebilir; bu uygulama şekli nadiren kullanılır. İntradermal enjeksiyondan kaçınılması önemlidir.

### *İntratümöral enjeksiyon*

Bleomisin, serum fizyolojik içinde çözülerek  $1-3 \times 10^3$  IU/mL konsantrasyonu elde edilir; bu çözeltisi daha sonra tümöre ve çevre dokulara enjeksiyon yoluyla uygulanır.

### *İntraplevral uygulama*

Plevra boşluğu drene edildikten sonra, 100 ml serum fizyolojik içinde çözülen bleomisin, iğne kanülü veya drenaj kateteri aracılığıyla uygulanır. Daha sonra kanül veya kateter çıkarılır. Bleomisinin seröz boşlukta eşit dağılımını sağlamak için hasta, her 5 dakikada bir 20 dakika



süreyle pozisyon değiştirmelidir. Bleomisinin yaklaşık %45'i emilecektir; bu, toplam doz (vücut yüzey alanı, böbrek fonksiyonu, akciğer fonksiyonu) için dikkate alınmalıdır.

Bleomisin perivasküler uygulaması genellikle herhangi bir özel önlem gerektirmez. Şüphe durumunda (yüksek konsantrasyonlu çözeltisi, sklerotik doku, vb.) serum fizyolojik ile perfüzyon yapılabilir.

#### **4.3. Kontraendikasyonlar**

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Ataksi teleanjiektazi
- Akciğer enfeksiyonu, ciddi derecede bozulmuş akciğer fonksiyonu veya bleomisine bağlı akciğer hasarı öyküsü
- Emzirme (bkz. bölüm 4.6)

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Bleomisin kemoterapisi alan hastalar deneyimli onkologlar tarafından dikkatle izlenmelidir.

Akciğer veya mediastinal radyoterapiyi takiben oldukça titiz bir risk/yarar değerlendirmesi yapılmalıdır. Bleomisin, böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda sadece dikkatle ve azaltılmış dozda kullanılmalıdır. Bleomisin erkek ve kadın germ hücreleri üzerindeki olası mutajenik etkileri nedeniyle, tedavi sırasında ve tedavinin bitiminden sonra 6 aya kadar güvenilir doğum kontrolü sağlanmalıdır.

#### **Kan ve lenfatik sistem bozuklukları**

Bleomisin ve diğer antineoplastik ajanlarla eşzamanlı tedavi gören hastalarda akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom bildirilmiştir.

#### **Pulmoner reaksiyonlar**

Bleomisin ile tedavi sırasında hastalar herhangi bir pulmoner disfonksiyon belirtisi açısından dikkatle izlenmelidir.

Pulmoner reaksiyonlar en ciddi yan etkilerdir ve tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda tedavi sırasında veya tedavinin bitiminden sonra ortaya çıkar. En yaygın şekli interstisyel pnömonidir. Bu durum derhal teşhis ve tedavi edilmezse, pulmoner fibrozise dönüşebilir.

Tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'i bu hastalıktan ölmüştür.



Bleomisin ile tedavi gören hastaların haftalık olarak göğüs röntgenleri çekilmelidir. Bunlar, kürün tamamlanmasından sonra 4 haftaya kadar çekilmeye devam etmeli ve hastalar yaklaşık 2 ay boyunca klinik inceleme altında tutulmalıdır. Eşzamanlı olarak toraksa radyasyon tedavisi uygulandığında, muhtemelen daha sık olarak incelenmeli veya toraks röntgeni yapılmalıdır.

Bleomisin ile tedavi edilmiş hastalarda %100 oksijen ile akciğer fonksiyon testleri kullanılmamalıdır. Alternatif olarak %21'den daha az oksijen kullanan akciğer fonksiyon testleri önerilmektedir. Karbon monoksit için pulmoner difüzyon kapasitesinin aylık analizi planlanabilir. Akciğer fonksiyonu çalışması, özellikle karbon monoksit difüzyonu ve vital kapasitenin ölçülmesi, genellikle akciğer toksisitesinin erken teşhisini mümkün kılar.

Pulmoner toksisite hem dozla hem de yaşla ilişkilidir ve 70 yaşın üzerindeki ve 400 üniteden fazla toplam doz alan hastalarda daha sık görülür. Torasik ışınlama ve cerrahi anestezi sırasında hiperoksi ile önemli ölçüde artar.

Düşük doz alan genç hastalarda da zaman zaman pulmoner toksisite gözlenmiştir.

Akciğerlerde damar duvarının elastikiyetinin kısmen tahrip olmasına yol açan vasküler değişiklikler meydana gelir. Bleomisinin neden olduğu pulmoner hasarın en erken belirtisi dispnedir. İnce raller en erken belirtidir. Pulmoner değişiklikler fark edilirse, bunların ilaçtan kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirlenene kadar bleomisin tedavisi kesilmelidir. Hastalar geniş spektrumlu antibiyotikler ve kortikosteroidler ile tedavi edilmelidir.

Dispne, öksürük, bazal krepitasyonlar veya neoplazmaya veya eşlik eden bir akciğer hastalığına açıkça atfedilemeyen akciğer infiltrasyonu durumunda, bleomisin uygulaması derhal kesilmeli ve hasta bir kortikosteroid ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Yüksek oksijen konsantrasyonları dikkatle kullanılmalıdır. Bleomisin sonucu akciğer hasarı oluşması durumunda, bleomisin artık uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Bleomisinin pulmoner toksisitesi toplam 400 ünite dozun aşılmasıyla (yaklaşık 225 Unit/m<sup>2</sup> VYA'ya karşılık gelir) dozla ilişkili gibi görünse de, özellikle yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, önceden akciğer hastalığı olan hastalarda, torasik radyoterapi öyküsü olan veya eşzamanlı torasik radyoterapi alan hastalarda ve oksijen uygulaması gerektiren hastalarda daha düşük dozlarda da görülebilir. Bu hastalar dikkatle izlenmeli ve hastanın klinik gözlemine dayanarak bleomisin dozu azaltılmalı veya doz aralığı



uzatılmalıdır. Bleomisin akciğer kanserli hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır, çünkü bu hastalarda pulmoner toksisite insidansı artmıştır.

Uygulanan bleomisin dozunun 2/3'ü idrarla değişmeden atıldığından, böbrek fonksiyonunun atılım oranı üzerinde önemli bir etkisi vardır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara normal dozlar uygulandığında plazma konsantrasyonları önemli ölçüde yükselir.

Dikkat gerektiren diğer klinik durumlar arasında, toksisite artabileceğinden ciddi kalp hastalığı veya hepatik disfonksiyonu olan hastalar ve ölümcül sistematik disfonksiyonlar oluşabileceğinden suçiçeği olan hastalar yer alır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında sodyum içermez.

### **İdiyosenkratik reaksiyonlar/ aşırı duyarlılık**

Bleomisin ile tedavi edilen lenfoma hastalarının yaklaşık %1'inde klinik olarak anafilaksiye benzeyen idiyosenkratik reaksiyonlar bildirilmiştir. Reaksiyon hemen veya birkaç saatlik gecikmeden sonra olabilir ve genellikle ilk veya ikinci dozdan sonra ortaya çıkar. Hipotansiyon, konfüzyon, ateş, titreme, hırıltılı solunum ve stridoran oluşur.

Tedavi semptomatiktir ve volüm ekspansiyonu, vazopressörler, antihistaminikler ve kortikosteroidleri içerir.

Anafilaktoid reaksiyon olasılığı nedeniyle (literatüre göre lenfoma hastalarının %1'inde), hastalara başlangıçta 1-2 ünitelik bir test dozu verilmelidir. Akut reaksiyon görülmezse tam doz uygulanabilir.

### **Diğer**

Bleomisin kullanımını takiben, özellikle diğer antineoplastik ajanlarla kombinasyon halinde, vasküler toksisite rapor edilmiştir. Olaylar klinik olarak heterojendir ve miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar, trombotik mikroanjyopatiler, örneğin hemolitik üremik sendrom ve serebral arteriti içerir.

Üreme yeteneğine sahip yetişkinlerde veya ergenlerde, cinsel bezler üzerindeki etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.





Diğer sitotoksik aktif maddeler gibi bleomisin de hızla büyüyen tümörleri olan hastalarda tümör lizis sendromunu tetikleyebilir. Uygun destekleyici tedavi ve farmakolojik önlemler bu tür komplikasyonları önleyebilir veya hafifletebilir.

Kreatinin klerensi 50 mL/dak'dan düşük olan hastalar dikkatle tedavi edilmeli ve bleomisin uygulaması sırasında böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonları normal olanlara göre daha düşük bleomisin dozları gerekebilir (bkz. bölüm 4.2).

### **İntravenöz uygulama**

Damar ağrısı oluşabilir, bu nedenle enjeksiyon konsantrasyonuna ve uygulama hızına dikkat etmek önemlidir. İntravenöz olarak mümkün olduğunca yavaş enjekte edin.

### **İntramüsküler uygulama**

Özellikle pediyatrik hastalara uyguluyorsanız, aynı bölgeye ve innerve bölgelere tekrarlanan enjeksiyonlardan kaçının. Enjeksiyon iğnesinin yerleştirilmesi şiddetli ağrıya neden olursa veya kan şırıngaya geri akarsa, iğneyi hemen geri çekin ve farklı bir bölgeye enjekte edin.

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

### *Kombinasyon kemoterapi*

BLEOMİTU kombinasyon kemoterapisinin bir parçası olarak kullanılıyorsa, benzer toksisite spektrumuna sahip diğer ajanların seçimi ve dozajı için toksisitesi dikkate alınmalıdır.

Pulmoner toksisitesi olan karmustin, mitomisin, siklofosfamid, metotreksat ve gemsitabin gibi diğer ajanların birlikte uygulanması ile pulmoner toksisite riskinde artış bildirilmiştir. Bleomisinin pulmoner toksisitesi özellikle sisplatin ile kombine tedavi ile güçlenir. Bu nedenle bu kombinasyonda özel dikkat gösterilmelidir. Literatürden elde edilen veriler sisplatinin sadece bleomisinden sonra uygulanması gerektiğini göstermektedir.

Bleomisin ve vinka alkaloidleri kombinasyonu ile tedavi edilen testis tümörlü hastalarda, akral iskemi ile birlikte Raynaud benzeri fenomenler bildirilmiş ve vücudun periferik kısımlarında (el, ayak parmakları, burun ucu) nekroza yol açmıştır.

Sisplatin, vinblastin ve bleomisin kombinasyon tedavisi alan hastalarda, GFR (glomerüler filtrasyon hızı) ve akciğer fonksiyonu arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. Bleomisin bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Başka bir



Çalışmada, artan sisplatin dozlarının kreatinin klirensinde ve dolayısıyla bleomisinin eliminasyonunda bir azalma ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

#### *Radyoterapi*

Önceki veya eşzamanlı torasik radyoterapi, pulmoner toksisitenin sıklığı ve şiddetinin artmasına önemli ölçüde katkıda bulunur.

Baş veya boyuna daha önce veya eş zamanlı radyoterapi uygulanması stomatiti artıran bir faktördür ve açısal stomatit kötüleşebilir. Seyrek olarak ses kısıklığı ile sonuçlanan faringolaringeal mukoza inflamasyonuna neden olabilir.

#### *Oksijen konsantrasyonu*

BLEOMİTU akciğer dokusunu hassaslaştırma potansiyeli nedeniyle, bleomisin artan oksijen kaynağı içeren cerrahi prosedürler sırasında uygulanırsa pulmoner toksisite artar. Bu nedenle inspiratuar O<sub>2</sub> konsantrasyonu intraoperatif ve postoperatif olarak azaltılmalıdır.

#### *Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (GCSF)*

GCSF uygulamasını takiben nötrofil granülosit sayısındaki artış ve serbest oksijen radikalleri üretme yeteneğinin uyarılması akciğer hasarını güçlendirebilir.

#### *Digoksin*

Bunlar, bleomisin ile kombine edildiğinde oral biyoyararlanımın azalmasının bir sonucu olarak digoksinin etkisinin azaldığına dair vaka raporlarıdır.

#### *Fenitoin ve fosfofenitoin*

BLEOMİTU ile kombine edildiğinde fenitoin seviyelerinin düştüğüne dair vaka raporları bulunmaktadır. Sitotoksik tıbbi ürünler tarafından fenitoinin sindirim yoluyla emiliminin azalmasından kaynaklanan konvülsiyonların şiddetlenmesi riski veya fenitoinin hepatik metabolizmasının artmasına bağlı olarak sitotoksik tıbbi ürünün toksisitesinin artması veya etkinliğinin kaybolması risk vardır. Birlikte kullanımı önerilmez.

#### *Klozapin*

Agranülositoz riskinin artması nedeniyle BLEOMİTU'nun klozapin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.



### *Antibiyotikler*

Gentamisin, amikasin ve tikarsilinin bakteriyostatik etkinliği azalabilir.

### *Siklosporin, takrolimus*

Lenfoproliferasyon riski ile birlikte aşırı immünosupresyon mevcuttur.

### *Canlı aşılar*

Canlı aşaların uygulanması, bağışıklık sistemi bleomisin de dahil olmak üzere kemoterapi ajanları nedeniyle zayıflamış hastalarda ciddi veya yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilir. BLEOMİTU alan hastalarda canlı aşı ile aşılama dan kaçınılmalıdır. Bunun mevcut olduğu durumlarda inaktive aşı kullanın (poliomyelit). Sarı humma aşısı ile aşılama, immünosupresif kemoterapötiklerle birlikte kullanıldığında ciddi ve ölümcül enfeksiyonlarla sonuçlanmıştır. Bu risk, altta yatan hastalıkları nedeniyle bağışıklık sistemi zaten baskılanmış olan kişilerde artmaktadır. Bu kombinasyon kullanılmamalıdır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Bleomisin konjenital malformasyonlara neden olabilir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar BLEOMİTU tedavisi boyunca gebelikten korunmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır. BLEOMİTU kullanan hastalar tedavi boyunca ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar hamile kalmaması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Hem erkek hem de kadın hastalar, tedavinin kesilmesinden altı ay sonrasına kadar güvenilir doğum kontrol önlemleri almaları konusunda uyarılmalıdır.

Bleomisin ile yapılan tedaviye bağlı olarak geri dönüşümsüz kısırlık olasılığı nedeniyle, tedaviden önce spermin korunmasına ilişkin tavsiyede bulunulmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

BLEOMİTU; gebe veya gebe olduğundan şüphelenilen kadınlara uygulanmamalıdır. Hamile kadınlarda bleomisin kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvan çalışmaları sonuçlarına



ve ürünün farmakolojik etkinliğine dayanarak, embriyonik ve fetal anormallikler için potansiyel bir risk vardır. Bleomisin plasentadan geçer.

Bu nedenle bleomisin, özellikle ilk trimesterde kesinlikle gerekli olmadıkça, hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

Tedavi sırasında hamilelik olursa, hasta, doğmamış çocuğun riskleri hakkında bilgilendirilmeli ve dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

Bleomisin veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bebek üzerinde olası çok zararlı etkiler nedeniyle, BLEOMİTU tedavisi sırasında emzirme kontrendikedir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Bleomisin tedavisi geri dönüşü olmayan kısırlığa neden olabilir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Bleomisin ile tedavinin olası yan etkileri, örn. mide bulantısı ve kusma, hastanın araç ve makine kullanma kabiliyetini dolaylı olarak etkileyebilir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

Sıklık sıralaması şu şekildedir:

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

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Bilinmiyor: Sepsis



## **Neoplazmlar, İyi Huylu, Kötü Huylu ve Bilinmeyen (Kistler ve Polipler dahil)**

Yaygın olmayan: Tümör ağrısı

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Miyelosupresyon lökopeni, nötropeni, trombositopeni, kanama

Seyrek: Febril nötropeni

Bilinmiyor: Pansitopeni, anemi

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın: Anafilaksi, aşırı duyarlılık, idiyosenkratik ilaç reaksiyonları

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, kafa karışıklığı

## **Kalp hastalıkları**

Seyrek: Miyokard enfarktüsü, perikardit, göğüs ağrısı

## **Damar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Seyrek: Beyin enfarktüsü, trombotik mikroanjiyopatiler, hemolitik-üremik sendrom, serebral arterit, Raynaud fenomeni, arteriyel tromboz, derin ven trombozu

Bilinmiyor: Periferik iskemi

## **Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar**

Çok yaygın: İnterstisyel pnömoni, pulmoner fibrozis, Dispne

Yaygın: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akciğer yetmezliği, pulmoner emboli

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: İştah azalması, kilo kaybı, mide bulantısı, kusma, mukozit, stomatit

Yaygın olmayan: Açısal keilit, ishal

## **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği



### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok yaygın: Eritem, pruritus, çatlaklar, kabarma, hiperpigmentasyon, parmak uçlarında hassasiyet ve şişlik, hiperkeratoz, saç dökülmesi

Yaygın: Ekzantem, ürtiker, ciltte kızarıklık, endüasyon, ödem, kamçılı dermatit

Yaygın olmayan: Tırnaklarda deformasyon ve renk değişikliği, basınç noktalarında bül oluşumu

Seyrek: Skleroderma

### **Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kas ve eklem ağrıları

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Oligüri, dizüri, poliüri, idrar retansiyonu

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ateş, titreme, halsizlik

Yaygın olmayan: Tümörlü bölgede ağrı, flebit, intravenöz enjeksiyon esnasında ven duvarlarında hipertrofi ve venöz lümende daralma, intramüsküler ya da lokal enjeksiyon esnasında sertleşme

Çok seyrek: Tümör lizis sendromu

BLEOMİTU'nun uygulanmasından sonra 45 saat veya daha uzun bir gecikme süresi ile ateş ve titreme gelişebilir. Belirli bir zamanda ateş ve doz arasında bir doz yanıt ilişkisi olduğundan, ateş şiddetli ise, daha kısa aralıklarla azaltılmış doz veya bu ilacın uygulanmasından önce ve/veya sonra antihistaminik ve antipiretik ajanlar uygulanması gibi uygun önlemler alınmalıdır.

AIDS hastalarında kutanöz yan etkiler ortaya çıkarsa, tedavi kesilmeli ve devam edilmemelidir. Deri ve mukozal lezyonlar en sık görülen istenmeyen etkilerdir ve tedavi edilen hastaların %50'sine kadarında görülür. Bunlar endüasyon, ödem, eritem, kaşıntı, döküntüler, stria, ülserasyon, kabarma, hiperpigmentasyon, hassasiyet, parmak uçlarında şişme, hiperkeratoz, tırnak değişiklikleri, dirsekler gibi basınç noktalarında bül oluşumu, saç dökülmesi ve stomatitten oluşur.



Mukozal ülserler, bleomisinin radyoterapi veya mukoz membranlar için toksik olan diğer ilaçlarla kombinasyonu ile şiddetleniyor gibi görünmektedir. Deri toksisitesi nispeten geç bir aşamada ortaya çıkar ve toplam dozla ilişkilidir; genellikle 150 ila 200 ünite bleomisin uygulamasından sonraki ikinci ve üçüncü haftada gelişir.

Bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkiler mümkündür, ancak yüksek doz rejimlerinde daha sık görülür. Antiemetikler yardımcı olabilir. İştahsızlık ve kilo kaybı yaygındır ve tedaviden sonra uzun süre devam edebilir.

### **Kemik iliği**

Bleomisin önemli bir kemik iliği depresan özelliğine sahip görünmemektedir. Bleomisin tedavisi ile bağlantılı olarak ortaya çıkan trombositopeni, trombosit üretiminin azalmasına değil, trombositlerin yıkımının artmasına bağlanmıştır.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

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

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Bleomisinin akut doz aşımı reaksiyonları hipotansiyon, ateş, hızlı nabız ve şokun genel semptomlarıdır. Doz aşımında yalnızca semptomatik tedavi uygulanır. Solunum ile ilgili komplikasyonların oluşması durumunda hastalar kortikosteroid ve geniş spektrumlu bir antibiyotik ile tedavi edilmelidirler. Aşırı doza bağlı akciğer reaksiyonu (fibrozis) genellikle erken evrede teşhis edilmediği takdirde geri dönüşümlü değildir. Bleomisinin spesifik bir antidotu yoktur. Bleomisinin diyaliz yoluyla vücuttan atılması neredeyse imkansızdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sitotoksik antibiyotikler

ATC kodu: L01DC01



Bleomisin, sitotoksik aktiviteye sahip bazik, suda çözünebilen glikopeptid antibiyotiklerin bir karışımıdır. Bleomisin, hem tek hem de çift sarmallı DNA (deoksiribonükleik asit) ile etkileşime girerek hem tek hem de çift sarmalın parçalanmasına yol açar ve bu da hücre bölünmesinin inhibisyonuna, büyümenin inhibisyonuna ve DNA sentezinin inhibisyonuna yol açar. Bleomisin ayrıca RNA (ribonükleik asit) ve protein biyosentezini daha az ölçüde etkileyebilir.

Bleomisinin doku seçiciliğindeki ana faktör, hücre içi inaktivasyondaki farklılıklardır. Düşük bleomisin hidrolaz içeriği ile skuamöz hücreler Bleomisine oldukça duyarlıdır. Hem sağlıklı hem de neoplastik hassas dokularda fragmentasyon, kromatid kırıkları ve translokasyonlar gibi kromozom aberasyonları meydana gelir.

Bleomisin pirojenik olabilir. Kemik iliği toksisitesine çok az neden olur veya hiç neden olmaz ve immünosupresyona neden olmaz.

Bleomisin tek başına ya da radyoterapi veya diğer sitotoksik ajanlarla birlikte kullanılabilir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Bleomisin ağızdan çok sınırlı ölçüde emilir. İntravenöz bolus  $15 \times 10^3$  IU/m<sup>2</sup> VYA enjeksiyonunu takiben, yaklaşık 10 dakika sonra 1-10 IU'luk pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. İntramüsküler  $15 \times 10^3$  IU enjeksiyonunu takiben, yaklaşık 1 IU'luk maksimum plazma seviyelerine 30 dakika sonra ulaşılır. 4-5 gün boyunca  $30 \times 10^3$  IU bleomisinin sürekli infüzyonu ortalama 1-3 IU/mL'lik bir kararlı durum plazma konsantrasyonu ile sonuçlanır. İntraplevral veya intraperitoneal uygulamayı takiben bleomisin sistemik olarak emilir. İntraplevral uygulamayı takiben, dozun yaklaşık %45'i dolaşıma emilir.

#### Dağılım:

Bleomisin dokuya hızla dağılır ve en yüksek konsantrasyonda deri, akciğerler, periton ve lenf düğümlerinde birikir. Kemik iliğinde düşük konsantrasyonlarda bulunur. Bleomisin intravenöz enjeksiyonu takiben beyin omurilik sıvısında tespit edilemez. Bleomisin plasental bariyeri geçer. Görünür dağılım hacminin ( $V_d$ )<sub>B</sub> yaklaşık  $0.27 \pm 0.09$  L/kg olduğu varsayılmaktadır.





Bleomisin plazma proteinlerine sadece sınırlı ölçüde bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

İnaktivasyon, plazma, karaciğer, dalak, bağırsak ve kemik iliğinde tespit edilen hidrolazlar tarafından gerçekleştirilir. Buna karşılık, hidrolazların enzimatik aktivitesi deri ve akciğerlerde düşüktür.

#### Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü ( $T_{1/2}$ ) bolus enjeksiyonun intravenöz uygulamasından sonra yaklaşık 3 saattir. İki eliminasyon fazı meydana gelir; kısa bir başlangıç fazını ( $t_{1/2\alpha}$  ; 24 dakika) daha uzun bir terminal faz ( $t_{1/2\beta}$  ; 2- 4 saat) izler. Sürekli IV infüzyondan sonra eliminasyon yarı ömrü 9 saate çıkabilir. Sistemik plazma klerensi (Cl<sub>s</sub>) yaklaşık 1.1 mL/dak/kg'dır. Uygulanan dozun yaklaşık 2/3'ü muhtemelen glomerüler filtrasyon yoluyla idrarla değişmeden atılır.

IV veya IM enjeksiyondan sonra, etkin maddenin yaklaşık %50'si idrarda geri kazanılır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yarılanma ömrü, doz azaltılmasını gerektirecek ölçüde uzar. Kreatinin klerensi 35 mL /dak olduğunda, plazma düzeylerinde artış riski ile birlikte renal atılım %20'nin altına düşer. Önceki gözlemler bleomisinin diyalizinin zor olduğunu göstermektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Hayvan deneyleri bleomisin için teratojenik, mutajenik ve karsinojenik özellikler göstermiştir. Klinik olarak ilgili maruziyet seviyelerinde insanlarda mutajenik etkiler beklenmektedir.

Üreme toksisitesi ile ilgili olarak farelerde ve sıçanlarda çeşitli etkiler gözlenmiştir. Tavşanlarda teratojenite gözlenmemiştir. Farede dişi üreme hücreleri bleomisinin sitotoksik ve mutajenik etkilerine erkek hücrelerden daha duyarlıdır.

İnsan kemik iliği hücrelerinde kromozomal anormallikler gözlenmiştir. Bunun insanlardaki embriyonik/fetal gelişim için anlamı bilinmemektedir.

## **6. FARMASOTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür

Hidroklorik asit



## 6.2. Geçimsizlikler

Bleomisin, esansiyel amino asitler, riboflavin, askorbik asit, deksametazon, aminofilin, benzilpenisilin, karbenisilin, sefalotin, sefazolin, diazepam, furosemid, glutatyon, hidrojen peroksit, hidrokortizon Na süksinat, metotreksat, mitomisin, nafsilin, penisilin G, sülfidril grupları içeren maddeler, terbutalin veya tiyollerle karıştırılmamalıdır. Bleomisin, bi- ve tervalent katyonlarla şelat oluşturduğundan, bu tür iyonları (özellikle bakır) içeren çözeltilerle karıştırılmamalıdır. Bölüm 6.6'da belirtilen tıbbi ürünler hariç olmak üzere, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

## 6.3. Raf ömrü

24 ay

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

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

## 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C'de (buzdolabında) ışıktan koruyarak, orijinal ambalajı içinde saklayınız.

Çocukların göremeyeceği erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

## 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda; 15.000 IU/mL konsantrasyonuna eşdeğer liyofilize bleomisin sülfat içeren 20 mm bromobütil gri kauçuk tıpa ve 20 mm açık gri alüminyum flip-off kapak ile kapatılmış 10R (13.5 mL tam kapasite) Tip I renksiz cam flakon.

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

BLEOMİTU, kanser kemoterapisinde uzmanlaşmış hekimler tarafından ya da onların gözetiminde kullanılmalıdır.



### Hazırlama:

Bir flakonun tüm içeriği ( $15 \times 10^3$  IU) çözeltinin hazırlanması için uygun miktarda çözücü içinde çözülmelidir. Tedavi için gerekli IU miktarı daha sonra bu çözeltiden alınır.

### **İntramüsküler enjeksiyon**

Bir flakonun içeriğini 1-5 mL serum fizyolojik ile çözün. Aşırı lokal rahatsızlık durumunda enjeksiyon solüsyonuna lokal anestezi eklenebilir, örn. 1,5-2 mL %1 lidokain HCl.

### **İntravenöz enjeksiyon**

Bir flakonun içeriğini 5-10 mL serum fizyolojik ile çözün.

### **İntravenöz infüzyon**

Bir flakonun içeriğini 200-1.000 mL serum fizyolojik ile çözün.

### **İntra-arteriyel enjeksiyon**

Bir flakon bleomisin içeriğini en az 5 mL serum fizyolojik ile çözün.

### **İntra-arteriyel infüzyon**

Bleomisini 200-1.000 mL serum fizyolojik ile çözün. Özellikle infüzyon uzun bir süre boyunca uygulanacaksa, enjeksiyon bölgesinde trombozu önlemek için heparin eklenebilir.

### **Subkutan enjeksiyon**

Bir flakonun içeriğini maksimum 5 mL serum fizyolojik ile çözün. Subkutan enjeksiyonu takiben emilim gecikir ve yavaş bir IV infüzyona benzeyebilir; bu uygulama şekli nadiren kullanılır. İntradermal enjeksiyondan kaçınmak için özen gösterilmelidir.

### **İntraplevral uygulama**

Plevral boşluğun drenajını takiben, 100 mL serum fizyolojik ile çözülmüş bleomisin, ponksiyon kanülü veya drenaj kateteri yoluyla uygulanır. Kanül veya kateter daha sonra çıkarılır. Bleomisinin seröz boşlukta homojen dağılımını sağlamak için hastanın pozisyonu 5 dakika arayla 20 dakika boyunca değiştirilmelidir.



### **İntratümöral enjeksiyon**

Bleomisin,  $1-3 \times 10^3$  IU/mL 'lik bir konsantrasyon oluşturacak şekilde serum fizyolojik ile çözülür.

#### **Kontaminasyon:**

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

#### **İmha etme:**

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

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

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Koçsel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş  
Gebze OSB2 Mah. 1700. Sk.  
No: 1703/2, Çayırova / Kocaeli  
Tel : 0850 250 66 56

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2025/335

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25.07.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

