



For I.M./I.V. and Subcutaneous Use

Bleocip

Rx **Vial of 15 Units**

Bleomycin for Injection USP

Bleocip

For I.M./I.V. and Subcutaneous Use

PRESCRIPTION DRUG

Cipla

Rx **Lọ 15 đơn vị**

Thuốc tiêm Bleomycin USP

Bleocip

Dùng đường tiêm bắp / tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da

Thuốc bán theo đơn

Cipla

xxx xx

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu:...../...../.....

Mỗi lọ có chứa Bleomycin sulphat USP tương đương Bleomycin... 15 đơn vị, dạng bột đông khô vô khuẩn để pha tiêm

Bảo quản lạnh ở 2°C-8°C LƯU Ý

- Để xa tầm tay trẻ em
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- Không dùng cho trẻ em
- Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định, xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng
- Sản xuất bởi: Cipla- Ấn Độ
- Nhà nhập khẩu:

Mã by Cipla L.TD.
8-03/16-S-25
8-S/016-S/12
E-147/1-1471
Verna Indl. Estate,
Verna Goa INDIA.

GPSX / M.L. 611

Số lô SX / B.Ng : NNNNNN
NSX / MFD : dd/mm/yy
HD / EXP : dd/mm/yy

For CIPLA LIMITED
VINAYA RAUT
REGULATORY AFFAIRS



12/81

1A/81

Chỉ dùng thuốc này theo sự kê đơn của bác sỹ
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Bleocip

Thuốc tiêm Bleomycin USP

Thành phần

Mỗi lọ có chứa :

Bleomycin sulphat USP tương đương với

Bleomycin15 đơn vị

Ở dạng bột đông khô, vô khuẩn để pha tiêm.

Tá dược : Hạt nhỏ Natri hydroxid (AR Grade) , nước pha tiêm.

Dạng bào chế

Bột để pha tiêm

Đặc tính dược lực học

ATC code: LO1D C01 – Thuốc chống ung thư.

Bleomycin là một kháng sinh nhóm glycopeptide cơ bản tan trong nước có tính độc với tế bào. Cơ chế tác động của bleomycin có liên quan đến sự chia cắt dài duy nhất của DNA, dẫn đến ức chế phân chia tế bào, ức chế tăng trưởng và tổng hợp DNA trong các tế bào ung thư.

Ngoài đặc tính kháng khuẩn và kháng u, bleomycin tương đối không có hoạt tính sinh học. Khi tiêm tĩnh mạch, thuốc có thể có tác dụng giống histamin lên huyết áp và có thể gây tăng nhiệt độ cơ thể.

Đặc tính dược động học

Bleomycin được dùng qua đường tiêm. Sau khi tiêm tĩnh mạch (IV) liều tiêm nhanh một lần 15 đơn vị /m² diện tích da nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương từ 10⁻³ - 10⁻² đơn vị. Sau khi tiêm tiêm bắp (IM) 15 đơn vị / m² diện tích da , nồng độ đỉnh trong huyết tương đã được báo cáo khoảng 10⁻³ đơn vị / ml. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 30 phút sau khi tiêm IM. Tiêm truyền liên tục bleomycin 30 đơn vị /m² mỗi ngày, từ 4 đến 5 ngày, cho kết quả một nồng độ huyết tương trung bình ở trạng thái ổn định từ 10⁻⁴ – 3 x 10⁻⁴ đơn vị /ml. Sau khi tiêm IV bleomycin với liều 15 đơn vị / m² diện tích da, diện tích dưới đường cong nồng độ huyết thanh trung bình là 3 x 10⁻⁴ đơn vị /ml x phút x ml⁻¹

Bleomycin chỉ gắn kết với protein huyết tương ở mức độ nhẹ. Bleomycin nhanh chóng phân bố vào trong các mô của cơ thể, với nồng độ cao nhất trong da, phúc mạc, phổi và bạch huyết. Nồng độ thấp được thấy trong tủy xương. Bleomycin có thể không được phát hiện trong dịch não tủy sau khi tiêm tĩnh mạch. Bleomycin hình như có thể qua được hàng rào nhau thai.



Cơ chế về biến đổi sinh học chưa được biết một cách đầy đủ. Thuốc bị mất tác dụng ở các mô bởi enzym xúc tác thủy phân đặc hiệu bleomycin hydrolase, chủ yếu trong huyết tương, gan và các cơ quan khác, có rất ít trong da và phổi. Thời gian bán thải cuối cùng khoảng 4 giờ khi dùng liều đơn 15 đơn vị / m², và khoảng 9 giờ sau khi tiêm truyền liều 30 đơn vị / mỗi ngày, liên tục trong 4 – 5 ngày.

Khoảng 2/3 liều được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa, có thể qua lọc ở cầu thận. Khoảng 50% được tìm thấy trong nước tiểu trong vòng 24 giờ sau khi tiêm IV hoặc IM. Khả năng thải trừ thuốc bị ảnh hưởng rất nhiều bởi chức năng thận. Với bệnh nhân suy thận dùng liều thông thường, chỉ khoảng 20% thuốc được thải trừ trong 24 giờ. Nghiên cứu cho thấy khó có thể loại trừ bleomycin ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu.

Chỉ định:

- Ung thư biểu mô tế bào vảy có ảnh hưởng đến miệng, mũi họng, xoang mũi, hầu, thực quản, bên ngoài bộ phận sinh dục, cổ tử cung hoặc da. Các khối u biệt hóa thường đáp ứng tốt hơn các khối u không biệt hóa.
- Bệnh Hodgkin và u lympho ác tính khác, bao gồm cả u sùi dạng nấm.
- U quái tinh hoàn
- Trần dịch ác tính các xoang huyết thanh.
- Thuốc lựa chọn hàng thứ hai, Bleomycin cho thấy đã có hiệu quả (khi dùng một mình hoặc kết hợp với các thuốc khác) trong điều trị các khối u ác tính di căn, carcinom tuyến giáp, phổi và bàng quang.

Liều dùng và cách dùng

Đường dùng: Tiêm tĩnh mạch (IV), tiêm bắp (IM) hoặc tiêm dưới da

Liều được tính theo đơn vị (USP)

1 đơn vị Bleomycin (USP) tương đương với 10³ đvqt.

7,5 mg Bleomycin sulphat = 15 đơn vị (USP)

Người lớn

Đường dùng

Bleomycin thường được tiêm bắp nhưng có thể tiêm tĩnh mạch (một lần hay nhỏ giọt), tiêm trong động mạch, truyền vào các khoang ổ trong màng phổi hoặc trong màng bụng ở dạng dung dịch trong nước muối sinh lý.

Tiêm tại chỗ trực tiếp vào khối u thỉnh thoảng có thể được chỉ định.

Liều khuyến cáo và lịch trình liều dùng

Carcinom tế bào vảy và carcinom tinh hoàn:

Liều đơn thường dùng là 15 đơn vị (1 lọ) / m² da x 3 lần / tuần hoặc 30 đơn vị (2 lọ) / m² da x 2 lần / tuần, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Việc điều trị có thể tiếp tục ở những tuần liên tiếp, hoặc thường điều trị trong khoảng thời gian 3-4 tuần, đến tổng liều tích lũy 500 đơn vị, mặc dù ở nam giới còn trẻ bị u tinh hoàn có thể dung nạp được hai lần mức



liều này. Tiêm truyền liên tục với liều 15 đơn vị (1 lọ) / m² / 24 giờ trong 10 ngày, hoặc 30 đơn vị (2 lọ) / m² / 24 giờ trong 5 ngày có thể cho hiệu quả điều trị nhanh hơn. Phát triển viêm miệng là dấu hiệu rõ nhất để xác định dung nạp của cá nhân với đáp ứng điều trị tối đa. Điều chỉnh liều khi dùng Bleomycin trong hóa trị liệu kết hợp.

U lympho ác tính :

Với người bệnh có u lympho thường dễ có phản ứng phản vệ, cần bắt đầu điều trị với liều thấp dưới 2 đơn vị ở 2 liều đầu. Nếu không có phản ứng cấp nào xảy ra trong vòng 2-4 giờ , tiếp tục cho dùng với liều sau :

Khi dùng một mình chế độ liều khuyến cáo là 15 đơn vị (1 lọ) / m² , 1-2 lần/ tuần, tiêm bắp đến tổng liều là 225 đơn vị (15 lọ). Liều dùng nên giảm ở người già. Điều chỉnh khi dùng bleomycin trong hóa trị liệu kết hợp.

Tràn dịch ác tính:

Sau khi hút dịch trong khoang bị nhiễm, liều 60 đơn vị (4 lọ) bleomycin hòa tan trong 100 ml nước muối sinh lý, cho vào thông qua kim dẫn lưu hoặc ống canun. Sau truyền dẫn nhờ giọt , kim dẫn lưu hoặc ống canun có thể được rút ra. Việc sử dụng có thể được lặp lại nhiều lần nếu cần, tùy thuộc vào liều tích lũy tổng cộng 500 đơn vị (khoảng 33 lọ).

Điều trị kết hợp:

Bleomycin thường được sử dụng kết hợp với xạ trị, đặc biệt trong điều trị ung thư vùng đầu và cổ. Một sự kết hợp như thế có thể làm tăng thêm các phản ứng niêm mạc nếu liều đầy đủ của cả hai hình thức điều trị đều được dùng và liều dùng bleomycin cần giảm bớt, thí dụ đến 5 đơn vị tại thời điểm của mỗi đợt xạ trị, 5 ngày /tuần. Bleomycin thường được sử dụng như một thuốc trong phác đồ hóa trị liệu kết hợp (ví dụ như ung thư biểu mô tế bào vảy, u quái tinh hoàn, bệnh u lympho). Bleomycin có độc tính niêm mạc nên cần lưu ý khi lựa chọn thuốc và liều thuốc có tiềm năng độc tính tương tự được dùng trong những kết hợp như vậy.

Bệnh nhân cao tuổi:

Tổng liều dùng bleomycin trong điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy, u quái tinh hoàn hoặc tràn dịch màng phổi ác tính nên được giảm như chỉ dẫn dưới đây :

Tuổi tính theo năm	Tổng Liều (đơn vị)	Liều lượng mỗi tuần (đơn vị)
≥ 80	100	15
70-79	150 - 200	30
60-69	200 - 300	30 - 60
< 60	500	30 - 60

Trẻ em :

Cho đến khi có thêm dữ liệu, chỉ nên dùng bleomycin cho trẻ em trong những trường hợp đặc biệt, ở các trung tâm đặc biệt. Liều dùng phải dựa trên liều khuyến dùng cho người lớn và điều chỉnh theo diện tích da hoặc trọng lượng cơ thể.



Chức năng thận suy giảm

- + Với bệnh nhân có độ thanh lọc Creatinin $\text{CrCl} \geq 50$ mL/phút : không cần chỉnh liều.
- + Liều dùng cần được giảm như dưới đây cho người bệnh suy thận có $\text{CrCl} < 50$ mL/phút :
 - Với bệnh nhân suy thận trung bình (CrCl : 31-49 mL/phút)
 - CrCl : 41- 49 mL/phút : dùng 70 % của liều bình thường.
 - CrCl : 31- 40 mL/phút : dùng 60 % của liều bình thường.
 - Với bệnh nhân suy thận nặng (CrCl : 10- 30 mL/phút)
 - CrCl : 20- 30 mL/phút : dùng 55 % của liều bình thường.
 - CrCl : 10- 20 mL/phút : dùng 45 % của liều bình thường.
 - CrCl : 5- 10 mL/phút : dùng 40 % của liều bình thường.

Pha dung dịch tiêm

Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da :

Lọ Bleocip chứa Bleomycin 15 đơn vị (USP) phải được hòa tan với 1-5 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch tiêm Natri Chlorid 0,9% . Bột pha tiêm Bleocip 30 đơn vị được hòa tan với 2-10 ml dung môi trên.

Tiêm tĩnh mạch (IV)

Một lượng 15 đơn vị hoặc 30 đơn vị phải được tương ứng hòa tan trong 5 ml -10 ml dung dịch tiêm natri chlorid 0,9% và được tiêm chậm trên 10 phút.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng Bleomycin cho những bệnh nhân bị nhiễm trùng phổi cấp tính hoặc chức năng phổi suy giảm đáng kể

Bệnh nhân trước đó đã có phản ứng quá mẫn hoặc phản ứng đặc ứng với bleomycin.

Thận trọng

Bệnh nhân điều trị với bleomycin nên chụp X-quang ngực mỗi tuần. Những bệnh nhân này nên tiếp tục được theo dõi đến 4 tuần sau khi hoàn tất đợt điều trị. Nếu khó thở hoặc thâm nhiễm xuất hiện, không liên quan rõ ràng đến khối u hoặc bệnh phổi đồng-hiện hữu, phải ngưng ngay việc sử dụng thuốc, bệnh nhân cần được điều trị bằng một corticosteroid và một kháng sinh phổ rộng. Thận trọng khi sử dụng nồng độ oxy cao trong những trường hợp này.

Các xét nghiệm chức năng phổi dùng 100% Oxy không nên sử dụng cho những bệnh nhân đã được điều trị với bleomycin. Các xét nghiệm chức năng phổi dùng oxy ít hơn 21% được khuyến cáo như một thay thế.

Khi bleomycin đã được sử dụng trước khi mổ, nên giảm nồng độ oxy sử dụng trong và sau khi mổ.



Bệnh nhân đã được điều trị trước đây hoặc đồng thời với chiếu xạ ngực có thể có phát triển độc tính nghiêm trọng và thường xuyên hơn.

Bleomycin nên dùng thận trọng cho những bệnh nhân bị bệnh tim nặng.

Suy thận

Cần thận trọng khi sử dụng Bleomycin cho những bệnh nhân suy thận nặng vì độ thanh thải có thể bị giảm và độc tính tăng.

Ảnh hưởng của thuốc khi lái xe, vận hành máy

Điều này phụ thuộc vào tình trạng của bệnh nhân và cần được xem xét khi hợp tác với bác sỹ.

Tương tác thuốc

Khi bleomycin được sử dụng như một trong những thuốc trong các phác đồ đa hóa trị liệu, độc tính của bleomycin phải được lưu ý trong việc lựa chọn thuốc và liều lượng thuốc có tiềm năng độc hại tương tự. Việc thêm vào các thuốc độc tế bào khác cần có những thay đổi và đổi liều. Nhiễm độc phổi đã được ghi nhận khi bleomycin được dùng cùng với cisplatin.

Xạ trị ngực đồng thời hoặc trước đó là một yếu tố quan trọng trong việc tăng tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của nhiễm độc phổi.

Do nhạy cảm của bleomycin với mô phổi, những bệnh nhân đã dùng bleomycin trước khi mổ có nguy cơ phát triển độc tính phổi cao hơn khi oxy được dùng ở phẫu thuật, do đó khuyến cáo nên giảm nồng độ oxy hít vào trong và sau khi mổ.

Ở những bệnh nhân điều trị ung thư tinh hoàn có sự kết hợp của bleomycin và alkaloid Vinca, một hội chứng đã được báo cáo tương ứng với bệnh Raynaud, thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến hoại tử các bộ phận ngoại vi của cơ thể (các ngón tay, ngón chân, chóp mũi).

Các tương kỵ lâm sàng sau đây đã được ghi nhận : - Độc tế bào có thể làm giảm sự hấp thu của phenytoin. Tránh sử dụng bleomycin đồng thời với clozapin do làm tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt

Sử dụng khi có thai và nuôi con bú

Thời kỳ có thai : Mức độ nguy cơ D

Thường không nên dùng Bleomycin cho những bệnh nhân đang mang thai.

Cho con bú

Thường không nên dùng Bleomycin cho các bà mẹ cho con bú.



Dùng cho trẻ em

Cho đến khi có thêm dữ liệu, chỉ nên dùng bleomycin cho trẻ em trong những trường hợp đặc biệt, ở các trung tâm đặc biệt. Liều dùng phải dựa trên liều khuyến dùng cho người lớn và điều chỉnh theo diện tích da hoặc trọng lượng cơ thể.

Tác dụng không mong muốn

Các phản ứng bất lợi thường thấy nhất ở 1613 bệnh nhân đang dùng bleomycin có các biểu hiện ở phổi như viêm phổi kẽ hoặc xơ hóa phổi (10,2%), xơ cứng da, tăng nhiễm sắc tố (40,6%), sốt và rét run (39,8%), rụng tóc (29,5%), chán ăn và giảm cân (28,7%), khó chịu tổng trạng (16,0%), buồn nôn và nôn (14,6%), viêm miệng (13,3%) và thay đổi móng (11,2%).

Huyết học :	
Thường gặp	Xuất huyết
Hiếm gặp	Giảm bạch cầu
Thần kinh	
Thường gặp	Nhức đầu
Hiếm gặp	Chóng mặt
Hô hấp:	
Rất thường gặp	Viêm phổi kẽ và xơ hóa phổi
Hệ tiêu hóa :	
Rất thường gặp	Chán ăn, giảm cân, buồn nôn và ói mửa và viêm miệng
Thường gặp	Viêm nứt góc miệng
Hiếm gặp	Bệnh tiêu chảy
Gan:	
Hiếm gặp	Rối loạn gan
Da :	
Rất thường gặp	Phi đại của da, sắc tố da, rụng tóc , biến dạng & đổi màu móng
Thường gặp	Phát ban, nổi mề đay và chứng đỏ da đi kèm với sốt
Thận và tiết niệu:	
Hiếm gặp	Giảm niệu, đau khi tiểu tiện, đa niệu và cảm giác nước tiểu còn sót lại
Rối loạn chung và điều kiện nơi sử dụng :	
Rất thường gặp	Sốt, rét run và khó chịu
Hiếm gặp	Đau nơi khối u



	Phi đại thành tĩnh mạch và thu hẹp lòng tĩnh mạch khi được tiêm tĩnh mạch
	Chai cứng khi được tiêm bắp hoặc tiêm khu trú.

Giống như hầu hết các tác nhân độc tế bào, bleomycin có thể có cả hai ảnh hưởng độc tức thì và chậm. Tác động tức thì thường thấy nhất là sốt vào ngày tiêm thuốc. Chán ăn, mệt mỏi hoặc buồn nôn cũng có thể xảy ra. Thỉnh thoảng đau ở chỗ tiêm hoặc trong vùng khối u đã được báo cáo, và các phản ứng bất lợi khác hiếm gặp là hạ huyết áp và viêm tĩnh mạch huyết khối tại chỗ sau khi tiêm tĩnh mạch.

Đa số các bệnh nhân nhận một đợt điều trị đầy đủ bleomycin thấy có phát triển các tổn thương da hoặc niêm mạc miệng. Sự xơ cứng, tăng sừng, đỏ, mỏng manh và sưng các các đầu ngón tay, đường rạch móng tay, hình thành nốt mọng trên các điểm áp lực như khuỷu tay, rụng tóc và viêm miệng ít khi nghiêm trọng và thường biến mất ngay sau khi hoàn tất đợt điều trị.

Tác động muộn nghiêm trọng nhất là viêm phổi kẽ, có thể phát triển trong thời gian, hoặc đôi khi sau đó, một đợt điều trị. Tình trạng này đôi khi có thể phát triển thành xơ hóa phổi gây tử vong, mặc dù một sự xảy ra như vậy hiếm thấy có ở liều khuyến cáo. Xa trị ngực đồng thời hoặc trước đó là yếu tố quan trọng trong việc làm tăng tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của nhiễm độc phổi.

Một vài trường hợp phản ứng kịch phát cấp tính với tình trạng trụy tim mạch và chứng sốt cao đã được quan sát thấy sau khi tiêm tĩnh mạch liều cao hơn so với liều khuyến cáo. Hạ huyết áp, sốt cao và tử vong liên quan đến thuốc hiếm khi thấy báo cáo sau khi tiêm bleomycin nhỏ giọt trong ổ khoang.

Trong thời gian giám sát theo dõi sau sử dụng thuốc, các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo : nhiễm trùng , giảm toàn thể huyết cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, đau ngực, nhồi máu cơ tim, hội chứng Raynaud, tắc mạch, chứng huyết khối và thiếu máu cục bộ.

Quá liều và cách xử trí

Phản ứng cấp tính với sử dụng quá liều bleomycin có thể bao gồm hạ huyết áp, sốt, mạch nhanh và các triệu chứng chung của sốc.

Việc điều trị chỉ là theo triệu chứng. Trong trường hợp có biến chứng đường hô hấp, bệnh nhân cần được điều trị bằng corticosteroid và một kháng sinh phổ rộng. Không có thuốc giải độc cụ thể đối với bleomycin.



Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 2°C - 8°C. Không dùng thuốc khi hết hạn.

Dung dịch thuốc trong dung dịch Natri Chlorid 0,9% bền vững ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ.

Tiêu chuẩn : USP

Qui cách đóng gói

Bleocip (Bleomycin tiêm USP) : Hộp một lọ 15 đơn vị.

Sản xuất bởi : Cipla Ltd
S-103 to S-105,
S-107 to S-112
L-147 to L147-1
Verna Industrial Estate,
Verna Goa.- India.



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

For CIPLA LIMITED

VINAMA RAUT
REGULATORY AFFAIRS

